

DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-66-71

УДК 612.826.34: 617.735-003(053)

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2019

О структурно-функциональной реорганизации сетчатки в условиях экспериментальной модели возрастной макулярной дегенерации и о влиянии мелатонина

А. А. Стадников^{1*}, Н. С. Ходжаев², А. Д. Чупров³, С. М. Ким³

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

²ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

³Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Оренбург, Россия

Цель исследования – оценить закономерности морфофункциональной реорганизации сетчатки кроликов в условиях экспериментальной модели возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и применения мелатонина.

Материал и методы. Исследование проводилось на 21 половозрелом кролике-самце (42 глаза) массой от 2800 до 3300 г породы шиншилла. Подопытные животные были разделены на 3 группы: 1-ю (опытную) группу (n=9), 2-ю (контрольную) группу, которым была сформирована модель ВМД (n=9), и 3-ю (интактную) (n=3). Хирургическое вмешательство проводилось в стерильных условиях под операционным микроскопом Opton (Германия). Через установленные порты калибром 25 G на 10 и 2 часа в 4 мм от лимба канюлей с силиконовым наконечником, отступая от диска зрительного нерва на расстояние в 1 его диаметр, проводили массаж сетчатки под визуальным контролем до разрушения (дисперсии) пигментного эпителия. Размер повреждения составлял 3 мм (Патент РФ на изобретение № 2480844, 2011 г.). 1-й (опытной) группе перорально вводили суспензированный раствор препарата «Melaxen» (действующее вещество – мелатонин) в дозе 10 мл/кг ежедневно 1 раз в день с 21.00 до 22.00 ч в течение 3 месяцев. Животные 2-й группы лечения не получали. Экспериментальных животных выводили из эксперимента на 30-, 60- и 90-е сутки. Проведено гистологическое и иммуноцитохимическое исследование сетчатки глаз опытных, контрольных и интактных (без формирования модели ВМД) животных, в том числе с проведением двухэтапных реакций по идентификации белков p-53 и bcl-2.

Результаты. Экспериментально-гистологические исследования позволили получить модель ВМД, которая соответствовала морфологическим проявлениям экссудативной формы хориоретинальной дистрофии и деструкции с преимущественным поражением хориокапиллярного слоя увеального тракта. Применение с лечебной целью мелатонина приводило к резистентной адаптации пигментного эпителия и глиоцитов сетчатки, уменьшению пигментной дистрофии и кровоизлияний, деструкции, снижению апоптозной доминанты и плексиформных слоев сетчатой оболочки.

Ключевые слова: кролики, мелатонин, сетчатка, макулярная дегенерация.

Structural and Functional Reorganization of the Retina in an Experimental Simulation of Age-Related Macular Degeneration and the Melatonin Effect

© A. A. Stadnikov^{1*}, N. S. Khodzhaev², A. D. Chuprov³, S. M. Kim³, 2019

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

²S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

The aim of the study was to evaluate regularities of morphological and functional reorganization of the rabbit retina in the experimental simulation of age-related macular degeneration (AMD) and the use of melatonin.

Material and methods. The study included 21 sexually mature male rabbits (42 eyes) weighed 2800–3300 g, chinchilla breed. All the animals included in the study were divided into 3 groups: group 1 (experimental) (n=9), group 2 (control) included animals that were simulated AMD (n=9), and group 3 (intact) (n=3). Surgical interventions were performed in sterile conditions using an Opton operating microscope (Germany). Massage of the retina was performed under visual control through fixed caliber ports with a 25 G silicone-tip cannula at 10 and 2 hours in 4 mm from the limb, retreating from the optic nerve disk at a distance equal its one diameter, until the pigment epithelium was destroyed (dispersion). The size of the injury was 3 mm (RF Patent for the invention No. 2480844, 2011). Group 1 (experimental) was orally administered a suspended solution of the drug “Melaxen” (the active substance is melatonin), dosage 10 ml/kg daily once a day from 21.00 to 22.00 h for 3 months. Animals of group 2 did not receive treatment. Experimental animals were removed from the experiment on the 30th, 60th and 90th days. A histological and immunocytochemical study of the retina of experimental, control, and intact (without AMD simulation) animals was performed, including two-stage reactions to identify proteins p-53 and bcl-2.

Results. Experimental histological studies allowed us to obtain a model of AMD, which corresponded to the morphological manifestations of the exudative form of chorioretinal dystrophy and destruction with a primary lesion of the choriocapillaris layer of the uveal tract. The use of melatonin for therapeutic purposes resulted in the resistant adaptation of pigment epithelium and retina gliocytes, reduction of pigment dystrophy and hemorrhage, destruction, reduction of apoptotic dominant and plexiform layers of the retina.

Key words: rabbits, melatonin, retina, macular degeneration.

***Автор для переписки:**

Стадников Александр Абрамович
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Россия

E-mail: alexander.stadnikov@yandex.ru

***Corresponding author:**

Aleksandr Stadnikov
Orenburg State Medical University, ul. Sovetskaya, 6, 460000, Orenburg, Russia

E-mail: alexander.stadnikov@yandex.ru

Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) занимает одну из лидирующих позиций среди причин потери центрального зрения у лиц пожилого возраста в экономически развитых странах мира [13]. Тяжесть данного заболевания обусловлена локализацией дистрофических процессов в центральной зоне сетчатки глаза, двусторонним характером поражения и хроническим прогрессирующим течением [14, 15].

Патогенез ВМД до конца не изучен, но по мнению большей части исследователей, считается, что на развитие ВМД влияют такие факторы, как: окислительный стресс, ишемия, местная воспалительная реакция, возрастные изменения в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха, хориокапиллярах [5, 11]. В структурах глаза апоптоз можно наблюдать в пигментном эпителии сетчатки, в роговице, хрусталике, конъюнктиве и капсуле Тенона. Апоптоз может быть включен множеством внутренних и внешних факторов, или сигналов и направлен на освобождение от старых или поработанных в избытке клеток, а также от клеток с нарушениями дифференцировки и повреждением генетического вещества, в том числе и при вирусном заражении. Апоптоз – активная самодеструкция клеток без характерной для некроза воспалительной реакции. Имеются данные, что кроме апоптоза в развитии ВМД играют роль другие типы клеточной смерти, такие как пироптоз, некроптоз и аутофагия [9, 18]. В связи с тем, что регуляция апоптоза в развитии ВМД остается малоизученной, необходимо проведение дальнейших исследований закономерностей апоптоза в физиологической и репаративной регенерации [7]. В последние годы внимание исследователей привлечено к потенциальным свойствам мелатонина (МТ) профилактировать развитие и прогрессирование ВМД [16]. МТ может воздействовать на внутриклеточные процессы, как минуя систему рецепторов и сигнальных молекул, так и путем взаимодействия с ядерными и мембранными рецептора-

ми. Рецепторы к МТ обнаружены в различных ядрах гипоталамуса, в структурах глаза: нейронах сетчатки, пигментном эпителии сетчатки, цилиарном теле, роговице, склере и хрусталике других тканях нейрогенной и иной природы [4, 19].

Способность МТ изменять 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 [3, 8].

Механизм антиоксидантного действия МТ связан с его выраженной способностью нейтрализовать свободные радикалы, в том числе, образующиеся при перекисном окислении липидов, а также с активизацией в его присутствии глутатионпероксидазы – мощного эндогенного фактора ферментативной защиты от радикального окисления, снижает апоптоз в клетках пигментного эпителия сетчатки [1, 2, 20, 10, 12]. Тем не менее механизмы воздействия МТ на процессы репаративных гистогенезов нуждаются в дальнейшем изучении.

Целью исследования заключалась в оценке закономерностей морфофункциональной реорганизации сетчатки кроликов в условиях экспериментальной модели ВМД и применения МТ.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на 21 половозрелом кролике-самце (42 глаза) массой от 2800 до 3300 г породы шиншилла. Подопытные животные были разделены на 3 группы: 1-ю (опытную) группу – 9 кроликов (18 глаз), 2-ю (контрольную) группу – 9 кроликов (18 глаз), 3-ю (интактную) группу – 3 кролика (6 глаз).

Животным 1-й и 2-й групп хирургическим путем была сформирована модель макулярной дегенерации. Подопытным животным 1-й (опытной) и 2-й (контрольной) групп проводилось хирургическое вмешательство в стерильных условиях под операционным микроскопом Ортон (Германия). За 10–15 мин перед началом оперативного вмешательства выпол-

нялись трехкратные инстилляции мидримакса. Операцию выполняли под местной анестезией (инстилляцией в конъюнктивальную полость 0.4% раствора инокаина) и наркозом. Животных вводили в наркоз растворами «Золетил 100» (Франция) в дозе 10 мг/кг и Ксилазин (Нидерланды) в дозе 5 мг/кг внутримышечно. Через установленные порты калибром 25 G на 10 и 2 часах в 4 мм от лимба канюлей с силиконовым наконечником, отступя от диска зрительного нерва расстояние в 1 его, проводили массаж сетчатки под визуальным контролем до разрушения (дисперсии) пигментного эпителия. Размер повреждения составлял 3 мм в соответствии с методикой Р.Р. Файзрахманова [6].

Для предупреждения инфицирования послеоперационной раны после хирургического вмешательства всем кроликам субконъюнктивально вводили раствор гентамицина и дексаметазона в дозе 3 мг/кг и 0.2 мг/кг соответственно. В последующие 10 дней проводили инстилляцию растворов ципрофлоксацина 0.3 % и дексаметазона 0.1% в конъюнктивальную полость 4 раза в день.

В 1-й (опытной) группе на 1-е сут после вмешательства было начато пероральное введение суспензированного раствора препарата «Melaxen» (Melaxen – код АТХ: N05CH01, действующее вещество: Мелатонин (Melatonin)), производитель: Unipharm, Inc. (США) в дозе 10 мл/кг ежедневно 1 раз в день с 21.00 до 22.00 ч в течение 3 мес.

Экспериментальных животных выводили из эксперимента через 30, 60, 90 сут в следующем порядке: по 3 кролика из опытной и контрольной групп, по 1 кролику из интактной группы. Животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии после введения кролика в наркоз. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986) и «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (согласно приказу Минвуза СССР № 742 от 13.11.1984 Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных). Энуклеированные глазные яблоки фиксировали в забуференном 10% формалине, выделенную центральную часть сетчатки готовили для морфологического исследования. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение полученных тканей сетчатки осуществлялось на светооптическом уровне с последующим анализом и микрофотографированием при помощи цифровой фотокамеры Canon IXUS 800 IS (Япония).

Для гистологической оценки про- и антиапоптотической характеристик клеток сетчатки проведено иммуноцитохимическое ис-

следование сетчатки глаз экспериментальных животных с проведением двухэтапных реакций по идентификации белка – маркеров апоптоза p-53 и антиапоптотического белка bcl-2 при помощи реактивов: система детекции РИВИАЛ поливалентная безбиотиновая ДАБ, 60 мл, (D&A, REVEAL – Biotin-Free Polyvalent DAB, 60 ml, RTU), производитель: Спринг Биосайенс Корпорейшн (США); мышинные моноклональные антитела к bcl-2-bcl-2 Mouse Monoclonal Antibody – фл., конц. (мл) 0.1, производитель – Cell Marque Corporation (США); мышинные моноклональные антитела к p53-p53 Mouse Monoclonal Antibody – фл., конц. (мл) 0.1, производитель – Cell Marque Corporation (США).

Морфометрические показатели структурных элементов сетчатки глаза кроликов в условиях эксперимента (моделирование ВМД) получены с использованием винтового окуляра-микрометра МОВ 4У (об. 40, ок. 10) в условиях полях зрения (окулярная вставка 0.25 мм²).

Обработка полученных данных проводилась при помощи методов вариационной статистики, с использованием статистического пакета STATISTICA 6.1.478 («Stat Soft Inc.», США). Хранение полученных результатов исследования и первичная обработка материала проводились в оригинальной базе данных «Excel» (Microsoft). Проверка соответствия полученных данных нормальному закону распределения определялась при помощи критерия Шапиро–Уилка, что дает обоснование применять параметрические процедуры обработки статистических совокупностей (t-критерий Стьюдента).

Результаты и их обсуждение

Экспериментально-гистологические исследования позволили получить модель ВМД, которая соответствовала морфологическим проявлениям экссудативной формы хориоретинальной дистрофии и деструкции с преимущественным поражением хориокапиллярного слоя увеального тракта, стекловидной мембраны Бруха, всех слоев сетчатки вплоть до ее отслойки и ретиношизиса (рис. 1).

На 60-е и особенно на 90-е сут эксперимента нарастали пигментная дистрофия и деструкция палочек и колбочек (рис. 2).

Имели место набухание, десквамация и смещение во внутренние слои сетчатки клеток пигментного эпителия, исчезновение ядерных и плексиформных слоев. Отмечались гиалиноз и фиброз ретинальных и хориоидальных сосудов (особенно вокруг места выхода зрительного нерва). В своей совокупности данные морфологические изменения свидетельствовали о существенной хориоретинальной дистрофии неоваскулярной формы.

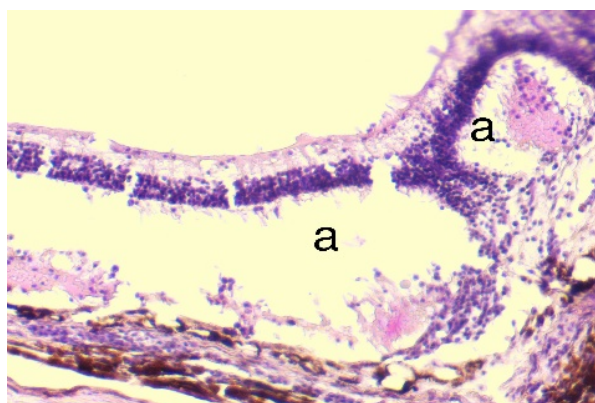


Рис. 1. Фрагмент макулярной области сетчатки глаза кролика через 2 мес эксперимента (модель ВМД, без применения мелатонина). Обозначения: а – формирующиеся друзы. Фиксация в 10% растворе нейтрального формалина. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Об. 10; ок. 40.

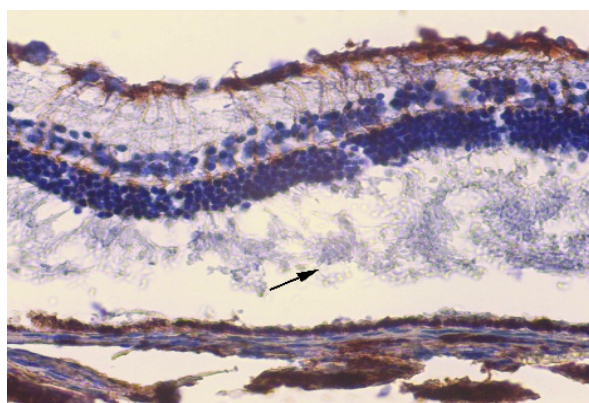


Рис. 2. Гистологическое исследование макулярной области сетчатки глаза кролика через 60 сут эксперимента (модель ВМД без применения мелатонина). Стрелкой указан слой палочек и колбочек с поврежденными дендритами фоторецепторных клеток. Фиксация в 10% растворе нейтрального формалина. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Об. 10; ок. 60.

Таблица 1

Морфометрические показатели сетчатки глаза кроликов в условиях эксперимента (моделирование возрастной макулярной дегенерации)

Показатели	Контроль (интактные кролики) n=3	Опыт			
		без лечения n=9		введение мелатонина n=9	
		30 сут	60 сут	30 сут	60 сут
Количество фоторецепторных клеток (в условных полях зрения)	194.7±12.1	99.6±6.2*	83.7±4.4*	118.5±6.6	93.4±3.7*
Толщина слоя ганглионарных клеток, мкм	80.9±4.7	41.4±2.2	33.1±2.7*	55.1±4.4	49.1±2.1*
Толщина слоя нервных волокон, мкм	210.6±6.5	130.1±5.5*	91.4±6.7*	161.4±2.9	116.7±4.1*
p53 позитивные ганглионарные клетки, %	—	0.14±0.1	2.9±0.2	0.04±0.01	—
bcl 2 позитивные ганглионарные клетки, %	—	—	—	1.6±0.4	—
p53 позитивные мюллеровы клетки, %	—	0.29±0.2	3.1±0.1*	—	—
bcl 2 позитивные мюллеровы клетки, %	—	—	—	2.9±0.3	2.6±0.2

Примечание: винтовой окуляр-микрометр МОВ 4У (об.40, ок. 10); условные поля зрения: окулярная вставка 0.25 мм²; * – p ≤ 0.05, при сравнении опытных групп с контролем.

В поздние сроки наблюдений (60, 90 сут) мы обнаружили друзы, формирование которых было связано с пигментным эпителием. Друзы представляли собой отложения аморфного материала между мембраной Бруха и пигментным эпителием. Этот материал содержал несulfатированные и sulfатированные гликозаминогликаны и липопротеиды. В данных участках сетчатки дегенерирующие пигментные клетки сливались с этим материалом. Здесь же обнаруживались кровоизлияния в хориокапиллярном слое увеального тракта, тромбозы сосудов микроциркуляторного русла, а в последующем (90 сут) очаги рубцевания сетчатки.

Мы обратили особое внимание на состояние нейронов сетчатки (фоторецепторов, нейронов второго уровня и ганглионарных клеток). Это было продиктовано тем обстоя-

тельством, что по данным научной литературы, дегенеративные и некротические процессы в сетчатке глаза неминуемо приводят к разрушению мелатониновых рецепторов, что и усугубляет гибель нейроцитов [17].

По нашим данным (табл. 1), при моделировании ВМД значительно снижается протяженность ганглионарного и внутреннего сетчатого слоев. Это происходит на фоне резкого уменьшения численности фоторецепторных клеток, особенно через 60 сут опыта. В опытной группе на фоне приема МТ количество фоторецепторных клеток сохранилось больше по сравнению с контрольной, что предположительно явилось реализацией свойства резистентной адаптации гормона МТ на нейроны сетчатки.

В условиях перорального введения МТ происходит постепенное (через 1–3 мес) вос-

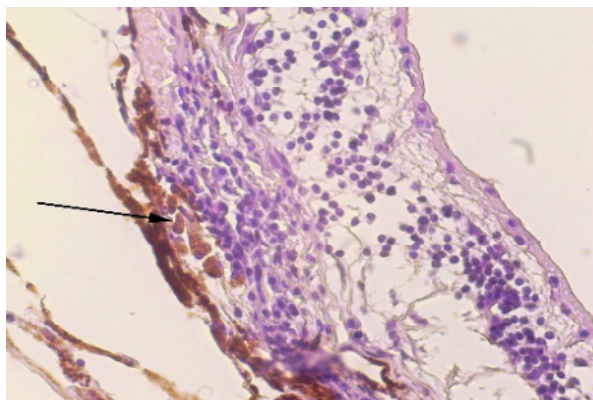


Рис. 3. Фрагмент макулярной области сетчатки глаза кролика через 60 сут эксперимента (модель ВМД, применение мелатонина). Стрелкой показаны пигментные клетки. Фиксация в 10% растворе нейтрального формалина. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Об. 10; ок. 60.

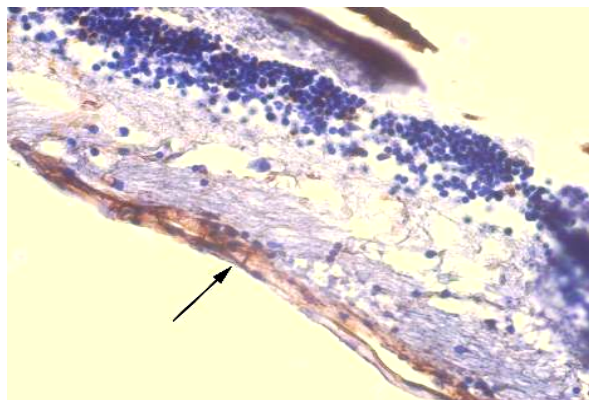


Рис. 4. Гистологическое исследование макулярной области сетчатки глаза кролика через 60 сут эксперимента. Стрелкой показана мембрана Бруха и bcl 2 позитивные глиоциты. Фиксация в 10% растворе нейтрального формалина. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами bcl 2. Об. 10; ок. 60.

становление формы пигментных клеток до кубической или призматической с накоплением гранул меланина в их цитоплазме. Тем не менее клетки пигментного слоя сетчатки были дистрофически изменены (рис. 3).

Локальная сохранность мембраны Бруха и уменьшение в ней дефектов, равно как и снижение проапоптотической доминанты у клеток Мюллера (глиоцитов) можно расценить как позитивное влияние экзогенно вводимого МТ (рис. 4).

Это в свою очередь указывает на важную роль МТ в реализации и оптимизации фаз воспаления в субретинальном пространстве. Полученные нами сведения можно рассматривать в патогенетическом аспекте, включая уточнение механизмов дисфункции хориокапиллярного слоя и неоваскуляризации при травматическом повреждении [5].

Следует особо подчеркнуть, что как в ранние, так и поздние сроки наблюдений мы не обнаружили достоверных признаков апоптоза у фоторецепторов. У контрольных животных не регистрировалась экспрессия синтеза про- и антиапоптотических протеинов. Незначительное число p53 позитивных ганглионарных нейронов и мюллеровых глиоцитов мы идентифицировали с небольшим их увеличением к 90-м сут. Bcl 2 позитивного окрашивания у подобных клеток не наблюдалось.

Применение с лечебной целью МТ приводило к уменьшению пигментной дистрофии и кровоизлияний, деструкции и снижению апоптотической доминанты, и плексиформных слоев сетчатой оболочки. При этом уменьшались признаки деструкции пигментного эпителия и фоторецепторных клеток, выраженность повреждений аксонов ганглионарных нейронов. Наблюдалось снижение апоптотической доминанты у ганглионарных имюлле-

ровых клеток за счет экспрессии синтеза антиапоптотического белка Bcl 2.

Тем не менее в отдаленные сроки наблюдений (90 сут) имели место гиалиноз и фиброз ретинальных и хориоидальных сосудов.

Выводы

1. Экспериментально-гистологические исследования позволили получить модель возрастной макулярной дегенерации, которая соответствовала морфологическим признакам экссудативной формы хориоретинальной дистрофии и деструкции.
2. Как в ранние, так и поздние сроки наблюдений не было обнаружено достоверных признаков апоптоза у фоторецепторов, что, по-видимому, свидетельствует об отсутствии запрограммированного апоптоза в этих нейронах.
3. Незначительное содержание проапоптотического белка p53 в ганглионарных нейронах и мюллеровых глиоцитах идентифицировано с небольшим их увеличением к 90-м сут, тогда как позитивного окрашивания антиапоптотического белка Bcl 2 у подобных клеток не было.
4. Применение с лечебной целью мелатонина приводило к уменьшению признаков экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации за счет уменьшения пигментной дистрофии и кровоизлияний, деструкции и снижения апоптотической доминанты, и плексиформных слоев сетчатой оболочки. При этом уменьшались признаки деструкции пигментного эпителия, глиальных клеток и мембраны Бруха, выраженность повреждений аксонов ганглионарных нейронов. Вышеперечисленные положительные изменения, воз-

можно, реализованы за счет свойства резистентной адаптации гормона мелатонина на структуры сетчатки, что может иметь существенное значение в качестве основы адаптации к старению сетчатки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Анисимов В.Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. СПб.; 2007. 93 [Anisimov VN. Melatonin. Rol' v organizme, primeneniye v klinike. Saint Petersburg; 2007. 97] (in Russian).
2. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина. Клиническая медицина. 2013; 7: 18–22 [Arushanyan EB, Naumov SS. Anti-inflammatory potential of melatonin. Klinicheskaya Meditsina. 2013; 7: 18–22] (in Russian).
3. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Значение мелатонина для физиологии и патологии глаза. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (1): 126–33 [Arushanyan EB, Ovanesov KB. The role of melatonin for physiology and pathology of an eye. Medical news of the North Caucasus. 2016; 11 (1): 126–33] (in Russian).
4. Беспятых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В., Голиченков В.А., Вознесенская Л.А., Колесников Д.Б., Молчанов А.Ю., Рапопорт С.И. Мелатонин: теория и практика. М.; 2009. 51 [Bespyatykh AYu, Brodskii VYa, Burlakova OV, Golichenkov VA, Voznesenskaya LA, Kolesnikov DB, Molchanov AYu, Rapoport SI. Melatonin: teoriya i praktika. Moscow; 2009. 51] (in Russian).
5. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухамедова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. М.; 2013. 99 [Bikbov MM, Faizrahmanov RR, Yarmukhamedova AL. Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. Moscow; 2013. 99] (in Russian).
6. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. с соавт. Патент РФ № 2480844; 2011 [Bikbov M.M., Faizrahmanov R.R. et al. Patent RUS № 2480844; 2011] (in Russian).
7. Ермилов В.В., Махонина О.В. Корреляция метаболических нарушений в структурах глаза со старением, апоптозом и зависимыми от возраста заболеваниями. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011; 1(37): 67–70 [Ermilov VV, Makhonina OV. The correlation of metabolic damages to eye structures with aging, apoptosis and age-related diseases. Journal of Volgograd State Medical University. 2011; 1(37): 67–70] (in Russian).
8. Alarma-Estrany P, Pintor J. Melatonin receptors in the eye: Location, second messengers and role in ocular physiology. Pharmacology & Therapeutics. 2007 Mar;113(3):507–22. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.11.003
9. Ardeljan CP, Ardeljan D, Abu-Asab M, Chan C-C. Inflammation and Cell Death in Age-Related Macular Degeneration: An Immunopathological and Ultrastructural Model. Journal of Clinical Medicine. 2014; 3(4):1542–60.
10. Blasiak J, Reiter RJ, Kaarniranta K. Melatonin in Retinal Physiology and Pathology: The Case of Age-Related Macular Degeneration. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016;2016(1):1–12. doi: 10.1155/2016/6819736
11. Coleman HR, Chan CC, Ferris FLIII, Chew EY. Age-related macular degeneration. The Lancet. 2000; 372 (9652): 1835–45.
12. Chang C-C, Huang T-Y, Chen H-Y, Huang T-C, Lin L-C, Chang Y-J, et al. Protective Effect of Melatonin against Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Enhanced Autophagy in Human Retinal Pigment Epithelium Cells. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018 Aug 5;2018:1–12. doi: 10.1155/2018/9015765
13. Flaxman SR., Bourne RR, Resnikoff S., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. Lancet Global Health. 2017; 5(12): 1221–34.
14. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. Romanian Journal of Ophthalmology. 2015; 59(2): 74–7.
15. Iroku-Malize T, Kirsch S. Eye Conditions in Older Adults: Age-Related Macular Degeneration. FP Essent. 2016; 445: 24–8.
16. Stefanova NA, Zhdankina AA, Fursova AZ, Kolosova NG. Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: Experimental study. Advances in Gerontology. 2013 Oct;3(4):302–8. doi: 10.1134/s2079057013040073
17. Shimada H, Fujita K, Matsumoto Y, Mori R, Yuzawa M. Surgical Excision of Type 2 Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Japanese Journal of Ophthalmology. 2005 Aug 1;49(4):321–3. doi: 10.1007/s10384-004-0193-5
18. Telegina DV, Kozhevnikova OS, Kolosova NG. Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration. Advances in Gerontology. 2017 Jan;7(1):17–24. doi: 10.1134/s2079057017010155
19. Wiechmann AF, Summers JA. Circadian rhythms in the eye: The physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. Progress in Retinal and Eye Research. 2008 Mar;27(2):137–60. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.10.001
20. Yi C, Pan X, Yan H, et al. Effects of Melatonin in Age-Related Macular Degeneration. Annals of the New York Academy of Sciences. 2005 Dec 1;1057(1):384–92. doi: 10.1196/annals.1356.029

Поступила в редакцию 20.06.2019

Принята в печать 2.09.2019

Received 20.06.2019

Accepted 2.09.2019

Для цитирования: Стадников А.А., Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Ким С.М. О структурно-функциональной реорганизации сетчатки в условиях экспериментальной модели возрастной макулярной дегенерации и о влиянии мелатонина. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(3): 66–71. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-66-71

For citation: Stadnikov A.A., Khodzhaev N.S., Chuprov A.D., Kim S.M. Structural and functional reorganization of the retina in an experimental simulation of age-related macular degeneration and the melatonin effect. Journal of Anatomy and Histopathology. 2019; 8(3): 66–71. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-66-71