

УДК 617.735–02:616.839.1–092.9–091.8

Недзвецкая О. В.¹, Колот А. В.², Ковтун М. И.²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков, Украина

²Городская клиническая больница № 14 им. проф. Л. Л. Гиршмана,
г. Харьков, Украина

Зависимость различных форм возрастной макулярной дегенерации от нарушений светового суточного режима пациентов и продукции гормона мелатонина

Резюме. Цель работы – изучение продукции гормона мелатонина и особенностей светового вечернего и ночного режима пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) по результатам анкетирования. Обследовано 230 пациентов с различными стадиями ВМД с помощью специально разработанной анкеты. У тех же пациентов исследованы дневная и ночная экскреция гормона мелатонина. Анализ анкетирования показал, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с различными стадиями ВМД нарушения сна встречались в 3–4 раза чаще, позднее засыпание и сон в слабоосвещенном помещении – более чем в 4 раза чаще, поздний просмотр телепередач – почти в 3 раза чаще. Раннее засыпание («жаворонки») в контрольной группе встречалось в среднем в 10 раз чаще, чем у больных с возрастной макулопатией и экссудативной формой ВМД, и почти в 5 раз чаще, чем у больных с сухой формой ВМД.

Полученные данные позволяют предположить, что среди факторов нарушения суточного светового режима у пациентов с различными стадиями ВМД наиболее значимым является удлинение времени пребывания в условиях искусственного освещения в вечернее и ночное время за счет позднего засыпания, сна в полуосвещенном помещении, позднего просмотра телепередач.

В контрольной группе без ВМД количество людей, допоздна просматривающих телепередачи, составило 26,9 % (21 человек). Эти данные, а также небольшие показатели других нарушений светового суточного режима у людей без ВМД свидетельствуют о том, что фактор нарушения светового режима является важным, но не единственным провокационным фактором в развитии ВМД.

Выявленное снижение дневной и ночной экскреции гормона мелатонина у пациентов с различными стадиями ВМД может быть связано как с подавляющим для продукции мелатонина действием искусственного света в вечернее и ночное время, так и с такими факторами, как возраст пациентов. Можно считать перспективными дальнейшие исследования взаимосвязи развития ВМД, нарушений светового режима и такого нейроэндокринного фактора, как продукция гормона мелатонина.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, гормон мелатонин, световой режим.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний сетчатой оболочки, ведет к снижению и потере центрального зрения. Несмотря на многочисленные исследования, этиопатогенез ВМД остается окончательно не выясненным [13, 16, 17]. К факторам риска развития ВМД относят возраст, заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз и артериальная гипертензия), курение, избыточное воздействие света и ультрафиолетовое облучение, несбалансированное питание, светлый (голубой) цвет глаз и другие [10, 13, 14, 16, 17].

Сетчатая оболочка глаза участвует не только в реализации зрительного процесса, но и выполняет энергетически-информационную функцию, так как передает импульсы от поступающего на нее потока света структурам центральной нервной системы. В фоторецепторных клетках сетчатки фотоэнергия трансформируется в нервный сигнал, который передается верхнему биполярному нейрону ганглионарных клеток сетчатки, аксоны которых в составе ретиногипоталамического пути заканчиваются в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, главном водителе ритма в организме. Даже в условиях, когда палочки и колбочки не функционируют (например, при врожденной слепоте), ганглионарные клетки способны воспринимать световую, но не зрительную информацию и передавать ее в СХЯ. Ретинальные волокна, имеющие синапсы в СХЯ, передают фотоинформацию синаптической нервной системе, а дальше – пинеальной железе (шишковидное тело, эпифиз), в которой происходит трансформация нервного импульса в гормональный стимул [1, 2, 12].

Было установлено, что пинеальная железа продуцирует около 80 % гормона мелатонина (М) в организме, темнота стимулирует биосинтез и секрецию М, а свет тормозит этот процесс. Ритм продукции М эпифизом имеет четкий циркадианный характер. В темное время суток с 20 до 4–5 часов концентрация М в крови в 5–10 раз выше, чем днем [1, 2, 11]. Основными физиологическими функциями М являются: контроль биологических ритмов, терморегуляция и индукция сна, контроль антиоксидантной системы на организменном уровне, иммуномодулирующее действие, антистрессорное действие, регуляция полового развития и другие. Угнетающее влияние на продукцию М оказывают яркое освещение, электромагнитные поля, никотин, алкоголь, кофе, многие фармакологические средства, а стимулирующий эффект – ингибиторы обратного захвата серотонина, метионин, стресс [4, 12, 18, 19].

Гипотезу о том, что воздействие света играет определенную роль в старении сетчатки и возникновении дегенеративных изменений, подтверждает большое сходство в гистологических изменениях сетчатки пожилых людей и изменениях, вызванных воздействием интенсивного света [6, 8, 9, 17]. Было установлено также, что фотоповреждение может приводить к дегенерации клеточных элементов сетчатки, в первую очередь ее рецепторов и клеток пигментного эпителия. Установлено, что наиболее подвержены световому повреждению фоторецепторные клетки сетчатки – палочки и колбочки. Экспериментально было установлено, что через сутки после достаточно длительного действия света умеренной интенсивности на крыс наблюдали выраженные патологические изменения фоторецепторов. Электронномикро-

скопически было обнаружено набухание и удлинение их наружных сегментов, дезориентацию фоторецепторных дисков [6, 9].

Ранее в эксперименте нами было установлено, что длительное (5 месяцев) пребывание животных в условиях круглосуточного освещения сопровождалось дистрофическим поражением сетчатой и сосудистой оболочек глаза по атеросклеротическому типу [5]. В том же эксперименте было выявлено выраженный дефицит гормона М у животных, а также раннее старение всех органов и тканей к 4–5 месяцу пребывания в условиях постоянного освещения [1, 2]. Учитывая литературные данные и полученные нами экспериментальные результаты, мы сделали предположение о том, что в развитии ВМД может иметь существенное значение такой патогенетический фактор, как нарушение суточного светового режима с удлинением пребывания людей в условиях искусственного освещения в вечернее и ночное время.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы стало изучение продукции гормона М и особенностей светового вечернего и ночного режимов пациентов с различными стадиями ВМД по результатам анкетирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводили в течение периода с 2008 по 2015 годы. Всего было обследовано 230 пациентов с ВМД, которые поступали в стационар Городской клинической больницы № 14 им. проф. Л. Л. Гиршмана для проведения поддерживающего курса лечения или находились на амбулаторном наблюдении.

Согласно применяемой классификации ВМД [7] больные были распределены на группы: 1 группа – 66 пациентов (132 глаза) с возрастной макулопатией (ВМП); 2 группа – 72 пациента (141 глаз) с сухой формой ВМД (СВМД); 3 группа – 65 пациентов (123 глаза) с экссудативной формой ВМД (ЭВМД). Нами была разработана анкета, учитывающая наиболее частые варианты изменения светового суточного режима у современного городского человека. Анкеты заполнялись на основании анамнеза (опроса) пациентов. Для исследования отбирали пациентов, у которых на обоих глазах была одна и та же стадия ВМД. Все обследованные пациенты и участники контрольного анкетирования были жителями города. Уровень М в моче определяли в лабораторных условиях на базе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Мелатонин экстрагировали из мочи хлороформом. Для количественного определения использовали реакцию с ортофталевым альдегидом [3]. Проводили исследование дневной (с 8:00 до 20:00) и ночной порции мочи (одноразовая порция мочи в 4:00). Статистическая обработка проведена с помощью программ «SPSS 15.0» для Windows и «Microsoft Office Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Контрольную группу составили 78 человек без признаков ВМД (52 женщины, 26 мужчин) в возрасте от 55 до 67 лет (таблица 1). По результатам анкетирования

различные нарушения сна (непродолжительный сон или бессонница) выявлялись в 10,3 % случаев (8 человек), позднее засыпание и позднее пробуждение (режим так называемых «сов») – у 19,2 % опрошенных (15 человек), раннее засыпание и раннее пробуждение («жаворонки») – в 67,9 % случаев, то есть у большинства (53 человека). Сон в слабоосвещенном помещении (за счет света уличных фонарей, ночников и другое) без затемняющих штор отмечали 13 человек (16,7 %), поздний отход ко сну в связи с длительным просмотром телепередач или чтения при искусственном освещении до 23 часов и позже отмечали 42 человека (53,8 %).

Таблица 1
Анкета для сбора анамнеза пациентов с ВМД о привычном соблюдении суточного светового режима

Виды нарушения светового режима	Группы больных			
	Контроль, n = 78	1 (ВМП), n = 66	2 (СВМД), n = 72	3 (ЭВМД), n = 65
Нарушение сна. Непродолжительный или беспокойный сон, бессонница	8 (10,3 %)	21 (31,8 %)	18 (25 %)	29 (44,6 %)
Позднее засыпание, позднее пробуждение («совы»)	15 (19,2 %)	57 (86,4 %)	60 (83,3 %)	51 (78,4 %)
Раннее засыпание, раннее пробуждение («жаворонки»)	53 (67,9 %)	5 (7,6 %)	10 (13,8 %)	4 (6,2 %)
Смешанный режим («совы»-«жаворонки»)	10 (12,8 %)	4 (6,1 %)	2 (2,7 %)	9 (13,8 %)
Сон в слабоосвещенном помещении (свет фонарей в окна с улицы, ночник и другое)	13 (16,7 %)	40 (60,6 %)	53 (73,6 %)	47 (72,3 %)
Поздний просмотр телепередач (до 24 часов и позже)	21 (26,9 %)	48 (72,7 %)	57 (79,2 %)	29 (44,6 %)
Работа (игра, использование интернета) на компьютере более 2 часов в сутки	6 (7,7 %)	19 (28,8 %)	18 (25 %)	9 (13,8 %)
Работа в ночное время (ночные дежурства)	5 (6,4 %)	5 (7,6 %)	2 (2,7 %)	0 (0 %)

Работа с компьютером более 2 часов в сутки (использование интернета, игры и другое) отмечалась в 7,7 % случаев (6 человек), работа в ночное время у компьютера в контрольной группе – в 6,4 % случаев (5 человек). Средний возраст пациентов в обследованных группах пациентов с ВМД был статистически похож: в 1 группе – $62,2 \pm 3,5$ лет; во 2 группе – $68,1 \pm 3,1$ лет; в 3 группе – $66,3 \pm 4,4$ лет.

Опрос больных с ВМД с помощью разработанной анкеты показал, что различные нарушения сна (непродолжительный сон или бессонница) выявлялись в 1 группе в 31,6 % случаев (21 больной), во 2 группе – в 25,7 % (18 больных), в 3 группе –

в 44,8 % случаев (29 больных). Позднее засыпание и позднее пробуждение (режим так называемых «сов») – у 86,8 % больных с ВМП, у 82,9 % пациентов с СВМД и у 79,3 % – с ЭВМД. Раннее засыпание и раннее пробуждение («жаворонки») выявлялось при опросе у меньшинства больных: у 7,9 % пациентов с ВМП, у 14,3 % – с СВМД и у 6,9 % – с ЭВМД. Смешанный режим сна («совы»-«жаворонки») выявлялся у 5,5 % больных с ВМП, у 2,9 % – с СВМД и у 13,8 % – с ЭВМД.

Сон в полуосвещенном помещении (за счет света уличных фонарей, ночников и других источников света) без затемняющих штор отмечали 40 больных (60,5 %) с ВМП, 53 больных (74,3 %) – с СВМД и 47 больных (72,4 %) – с ЭВМД. Поздний отход ко сну в связи с длительным просмотром телепередач или чтением при искусственном освещении до 24 часов и позже, то есть увеличение времени светового воздействия на орган зрения отмечали 48 больных (72,7 %) 1 группы, 57 больных (79,2 %) – 2 группы и 29 больных (44,6 %) – 3 группы. Работа с компьютером (интернет, игры и другое) отмечалась в 1, 2 и 3 группах соответственно в 28,8, 25 и 13,8 % случаев. Работа в ночное время у обследуемых пациентов с ВМП встречалась редко – в 7,6 %, с СВМД – в 2,7 % случаев, в 3 группе таких пациентов не встречалось.

Для определения зависимости ВМД от суточной продукции гормона М было проведено исследование дневной и ночной экскреции М с мочой (таблица 2). Было установлено, что дневная экскреция М в 1 и 2 группах была снижена в 1,5 раза, а в 3 группе – в 1,7 раза по сравнению с контролем. Снижение ночной экскреции М было более значимым: в 1 группе – в 1,7 раза, во 2 группе – в 2,2 раза, а в 3 группе – в 2,4 раза по сравнению с контролем.

Таблица 2

Показатели дневной и ночной экскреции гормона М с мочой у больных с различными стадиями ВМД

Стадии ВМД	М (нмоль/сутки)	
	День	Ночь
1 группа (ВМП), n = 66	24,33 ± 0,32	41,50 ± 0,30
	p < 0,001	p < 0,001
2 группа (СВМД), n = 72	23,66 ± 0,52	32,09 ± 0,21
	p < 0,001	p < 0,001
	p ¹ > 0,05	p ¹ < 0,001
3 группа (ЭВМД), n = 65	20,91 ± 0,50	29,67 ± 0,53
	p < 0,001	p < 0,001
	p ¹ < 0,001	p ¹ < 0,001
	p ² < 0,001	p ² < 0,001
Контроль, n = 27	36,11 ± 0,27	71,57 ± 0,72

Примечание. p – достоверность отличия от показателя контроля; p¹ – достоверность отличия показателя от ВМП; p² – достоверность отличия показателя от СВМД.

ВИВОДИ

Анализ проведенного анкетирования показал, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с различными стадиями ВМД нарушения сна встречались в 3–4 раза чаще, позднее засыпание и сон в слабоосвещенном помещении – более чем в 4 раза чаще, поздний просмотр телепередач – почти в 3 раза чаще. Раннее засыпание («жаворонки») в контрольной группе встречалось в среднем в 10 раз чаще, чем у больных с ВМП и ЭВМД, и почти в 5 раз чаще, чем у больных с СВМД.

Среди пациентов с различными стадиями ВМД выделялись некоторые различия в показателях удлинения времени воздействия света на орган зрения. У больных с ВМП были наиболее часты случаи позднего засыпания (86,4 %) по сравнению с ЭВМД (78,4 %). Поздний просмотр телепередач (до 24 часов и позже) несколько чаще встречался в группах больных с ВМП (72,7 %) и СВМД (79,2 %) по сравнению с ЭВМД (44,6 %).

Полученные данные позволяют предположить, что среди факторов нарушения суточного светового режима у пациентов с различными стадиями ВМД наиболее значимым является удлинение времени пребывания в условиях искусственного освещения в вечернее и ночное время за счет позднего засыпания («совы»), сна в полуосвещенном помещении, позднего просмотра телепередач. Представляет интерес тот факт, что в контрольной группе без ВМД количество людей, допоздна просматривающих телепередачи, составило 26,9 % (21 человек). Этот факт, а также выявленные при анкетировании небольшие цифры других нарушений светового суточного режима у людей без ВМД свидетельствуют о том, что нарушение светового режима является важным, но не единственным провокационным фактором в развитии ВМД.

Выявленное снижение дневной и особенно ночной экскреции гормона М у пациентов с различными стадиями ВМД может быть связано как с тормозящим воздействием света на эпифиз через сетчатку в условиях продолжительного пребывания пациентов в условиях искусственного освещения в вечернее и ночное время, так и с такими факторами, как возраст пациентов. Можно считать перспективными дальнейшие исследования взаимосвязи развития ВМД, нарушений светового режима и такого нейроэндокринного фактора, как продукция гормона М.

Недзвецька О. В.¹, Колот А. В.², Ковтун М. І.²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

²Міська клінічна лікарня № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана, м. Харків, Україна

Залежність різних форм вікової макулярної дегенерації від порушень світлового добового режиму пацієнтів і продукції гормону мелатоніну

Резюме. Метою роботи було вивчення продукції гормону мелатоніну та дослідження особливостей світлового вечірнього та нічного режимів пацієнтів із

ВМД за результатами анкетування. За допомогою спеціально розробленої анкети обстежено 230 пацієнтів із різними стадіями ВМД. У всіх пацієнтів було досліджено денну та нічну екскрецію гормона мелатоніну. Аналіз анкетування показав, що порівняно з контрольною групою в пацієнтів із ВМД порушення сну фіксували в 3–4 рази частіше, сон у слабо освітленому приміщенні – більше ніж у 4 рази частіше, тривалий перегляд телепередач – майже в 3 рази частіше. Раннє засинання («жайворонки») в контрольній групі виявляли в середньому в 10 разів частіше, ніж у хворих із віковою макулопатією та ексудативною віковою макулярною дегенерацією.

Результати дослідження дають змогу припустити, що серед факторів порушення добового світлового режиму в пацієнтів із ВМД найбільш вагомим є подовження часу перебування в умовах штучного освітлення у вечірній і нічний час. Той факт, що в контрольній групі без ВМД під час анкетування фіксували деякі показники порушень світлового добового режиму, свідчить про те, що вплив штучного світла є важливим, але не єдиним серед провокаційних факторів розвитку ВМД.

Зниження денної та нічної екскреції гормона мелатоніну, що було встановлено в пацієнтів із різними стадіями ВМД, може бути пов'язане як із пригнічувальною для продукції мелатоніну дією штучного світла у вечірній і нічний час, так і з фактором віку пацієнтів. Можна вважати перспективними подальші дослідження взаємозв'язку розвитку ВМД, порушень світлового режиму та такого нейроендокринного фактора, як продукція гормона мелатоніну.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, гормон мелатонін, світловий режим.

Nedzvetska O. V.¹, Kolot A. V.², Kovtun M. I.²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Municipal L. L. Hirshman Hospital no. 14, Kharkiv, Ukraine

The dependence of the various forms of age-related macular degeneration of the violations of light daily regime of the patients and the production of the hormone melatonin

SUMMARY

Risk factors for age-related macular degeneration (AMD) include age, diseases of the cardiovascular system (atherosclerosis and hypertension), smoking, excessive exposure to light and ultraviolet radiation, an unbalanced diet et al. The retina is involved not only in the implementation of the visual process, and performs energy-information function, since the momentum transfer from the incoming stream of light on it structures of the central nervous system.

Aim. The aim of the work was to study the production of the hormone melatonin, and features of a light evening and night mode of patients with AMD on the results of the survey.

Material and methods. A total of 230 patients with various stages of AMD were investigated using a specially designed questionnaire. In the same patients it was studied day and night excretion of the hormone melatonin.

Results. Analysis of the survey showed that in contrast with the control group of patients with various stages of AMD sleep disorders encountered in 3–4 times more likely, late falling asleep and sleeping in dimly lit rooms – more than in 4 times more likely, late watching television – almost in 3 times likely. Early falling asleep (“larks”) in the control group met on average 10 times higher than in patients with exudative AMD. The findings suggest that among the factors of violation of diurnal light conditions in patients with different stages of AMD the most important is the extension of the residence time in the conditions of artificial light in the evening and at night due to sleep late, sleep in the half lit room, late watching TV. The data that 21 people (26.9 %) of the control group with long hours browsing TV-shows have been identified without AMD as well as smaller numbers of other violations of light daily regimen in people without AMD suggest that the factor of violation of the light regime is important but not the only provocative factor in AMD development. The observed decline in day and night excretion of the hormone melatonin in patients with different stages of AMD can be related both to overwhelming for the production of melatonin effect of artificial light in the evening and at night, and with factors such as patient age and others.

Conclusion. These data suggest that factor of mode light disorders can be an important factor in the provocation of AMD development. It can be considered promising in further studies on the relationship of AMD, light conditions and disorders of the neuroendocrine factors as production of the hormone melatonin.

Keywords: age-related macular degeneration, the hormone melatonin, light regime.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бондаренко Л. А. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов / Л. А. Бондаренко, Г. И. Губина-Вакулик, Н. Н. Сотник [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. – 2005. – № 4. – С. 38–45.
2. Бондаренко Л. А. Роль мелатонина в механизмах нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы / Л. А. Бондаренко, Н. Н. Сотник, А. Р. Геворкян // Нейрофизиология. – 2008. – Т. 40. – № 5–6. – С. 465–475.
3. Давыдов В. В. Нормы содержания биологически активных веществ у детей и подростков. Справочник / В. В. Давыдов, Д. А. Кашкалда, А. В. Голобородько. – Харьков : Федорко, 2008. – 132 с.
4. Молчанов А. Ю. Молекулярная генетика и биохимия мелатонина / А. Ю. Молчанов // Рапорт С. И. Мелатонин: перспективы применения в клинике. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2012. – Глава 1. – С. 8–29.
5. Недзвецкая О. В. Морфологическая характеристика сетчатой оболочки при экспериментальном гипопинеализме / О. В. Недзвецкая, А. В. Колот, Л. А. Бондаренко // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2008. – № 3. – С. 64–65.
6. Островский М. А. Механизмы повреждающего действия света на фоторецепторы сетчатки глаза / М. А. Островский, И. Б. Федорович // Физиология человека. – 1982. – Т. 8. – № 4. – С. 572–577.
7. Пасечникова Н. В. Лазерное лечение при патологии глазного дна / Н. В. Пасечникова. – Киев : Наукова думка, 2007. – 206 с.

8. Солдатова А. М. Роль свободнорадикальных и окислительно- восстановительных процессов и видимого света в патогенезе склеротической макулодистрофии / А. М. Солдатова // Офтальмологический журнал. – 1992. – № 6. – С. 273–278.
9. Черницкий Е. А. Фотосенсибилизированные повреждения биологических мембран / Е. А. Черницкий, А. В. Воробей // Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. – М. : Наука, 1988. – С. 102–131.
10. Algreve P. V. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard / P. V. Algreve, J. Marshall, S. Seregard // Acta Ophthalmologica Scandinavica. – 2006. – Vol. 84. – No. 1. – P. 4–15.
11. Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms / J. Arendt // Journal of Neuroendocrinology. – 2003. – Vol. 15. – No. 4. – P. 427–431.
12. Barrenetxe J. Physiological and metabolic functions of melatonin / J. Barrenetxe, P. Delagrangue, J. Martínez // Journal of Physiology and Biochemistry. – 2004. – Vol. 60. – No. 1. – P. 61–72.
13. Chang M. A. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age-related macular degeneration / M. A. Chang, S. B. Bressler, B. Munos, [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2008. – Vol. 49. – No. 6. – P. 2395–2402.
14. Delcourt C. Modifiable risk factors for AMD / R. Silva. Age-related macular degeneration. – Loures : Artes Graficas, 2010. – P. 15–20.
15. Evereklioglu C. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration / C. Evereklioglu, H. Er, S. Doganay // Documenta Ophthalmologica. – 2003. – Vol. 106. – No. 2. – P. 129–136.
16. Jager R. D. Age-related macular degeneration / R. D. Jager, W. F. Mieler, J. W. Miller // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358. – No. 24. – P. 2606–2617.
17. Klein R. Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration / R. Klein // Ophthalmic Epidemiology. – 2007. – Vol. 14. – No. 4. – P. 184–187.
18. Reiter R. J. Melatonin: the chemical expression of darkness / R. J. Reiter // Molecular and Cellular Endocrinology. – 1991. – Vol. 79. – P. 153–158.
19. Pepping J. Melatonin / J. Pepping // American Journal of Health-System Pharmacy. – 1999. – Vol. 56. – No. 24. – P. 2520–2527.

REFERENCES

1. Bondarenko L. A., Gubina-Vakulik G. I., Sotnik N. N., Gevorkyan A. R. Influence of constant light on the circadian rhythm of melatonin and the pineal gland structure in rabbits. *Problemy endokrynnoi patolohii* [Issues of endocrine pathology]. 2005; (4): 38–45 (in Russian).
2. Bondarenko L. A., Sotnik N. N., Gevorkyan A. R. The role of melatonin in the mechanisms of neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid system. *Neyrofiziologiya* [Neurophysiology]. 2008; (40): 465–475 (in Russian).
3. Davydov V. V., Kashkalda D. A., Goloborodko A. V. *Norms of the content of biologically active substances in children and adolescents. Handbook*. Kharkiv: Fedorko, 2008, 132 p. (in Russian).
4. Molchanov A. Yu. Molecular genetics and biochemistry of melatonin. In: Rapoport S. I. *Melatonin: prospects of application in clinic*. Moscow: IMA-PRESS, 2012, pp. 8–29 (in Russian).
5. Nedzvetskaya O. V., Kolot A. V., Bondarenko L. A. Morphological characteristics of the retina in experimental gipopinealism. *Problemy suchasnoi medychnoi nauky ta osvity* [Problems of modern medical science and education]. 2008; (3): 64–65 (in Russian).
6. Ostrovskiy M. A., Fedorovich I. B. The mechanisms of the damaging effect of light on retinal photoreceptors of the eye. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology]. 1982; (8): 572–577 (in Russian).
7. Pasechnikova N. V. *Laser treatment of the pathology of the fundus*. Kyiv: Naukova dumka, 2007, 206 p. (in Russian).
8. Soldatova A. M. The role of free radical and redox processes and visible light in the pathogenesis of sclerotic macular degeneration. *Oftalmologicheskii zhurnal* [Journal of ophthalmology]. 1992; (6): 273–278 (in Russian).

-
9. Chernitskiy Ye. A., Vorobey A. V. *Molecular mechanisms of biological action of optical radiation*. Moscow: Nauka, 1988, pp. 102–131 (in Russian).
 10. Algvere P. V., Marshall J., Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006; (84): 4–15.
 11. Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *Journal of Neuroendocrinology*. 2003; (15): 427–431.
 12. Barrenetxe J., Delagrangue P., Martínez J. Physiological and metabolic functions of melatonin. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2004; (60): 61–72.
 13. Chang M. A., Bressler S. B., Munos B., West S. K. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008; (49): 2395–2402.
 14. Delcourt C. Modifiable risk factors for AMD. In: Silva R. *Age-related macular degeneration*. Loures: Artes Graficas, 2010, pp. 15–20.
 15. Evereklioglu C., Er H., Doganay S. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. *Documenta Ophthalmologica*. 2003; (106): 129–136.
 16. Jager R. D., Mieler W. F., Miller J. W. Age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2008; (358): 2606–2617.
 17. Klein R. Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiology*. 2007; (14): 184–187.
 18. Reiter R. J. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1991; (79): 153–158.
 19. Pepping J. Melatonin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1999; (56): 2520–2527.

Стаття надійшла в редакцію 29.03.2016 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 13.04.2016 р.