

Е.Н. Иомдина, Е.П. Тарутта

Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Российская Федерация

## Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей МИОПИИ

*Рост частоты прогрессирующей миопии и ее инвалидизирующих последствий диктует необходимость выявления надежных диагностических маркеров и новых терапевтических стратегий, основанных на результатах изучения молекулярных механизмов развития этого заболевания. В обзоре представлены результаты современных фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии, позволяющие существенно расширить представления о глубинных механизмах развития этого заболевания, связанных с активностью определенных факторов роста, обмена белков как на локальном, так и системном уровне, с регуляцией гормональных и нейровегетативных процессов. Приведены практические рекомендации использования в клинической практике некоторых новых критериев диагностики и контроля течения миопии, полезных для выбора индивидуальной тактики лечения, в т.ч. для определения показаний к склероукрепляющей терапии и оценки ее эффективности. В перспективе эти результаты могут быть приняты во внимание при разработке местных и системных медикаментозных средств для профилактики прогрессирования миопии, которые целесообразно направить на регуляцию соединительнотканых нарушений, гормональных сдвигов и дисбаланса вегетативной нервной системы.*

**Ключевые слова:** прогрессирующая миопия, склера, белковый ростовой фактор, связанный с пигментным эпителием сетчатки (PEDF), соединительная ткань, вегетативная нервная система.

(Вестник РАМН. 2014; 3–4: 44–49)

44

Прогрессирующая близорукость является одной из наиболее частых причин снижения зрения во всем мире, а также одной из ведущих причин инвалидности по зрению и у детей, и у взрослых [1–3]. По состоянию на 2012 г., около 30% жителей Земли являются близорукими [4]. Частота данной аномалии рефракции в развитых странах мира в последние десятилетия повысилась до 19–42%. В частности, в США частота миопии за последние 30 лет увеличилась в 1,7 раза: с 25 до 42% [5]. В настоящее время в некоторых странах Юго-Восточной Азии, как, например, в Китае и Южной Корее, распространенность миопии приняла характер своеобразной эпидемии, достигая 85–95% среди лиц молодого возраста, причем более чем в 20% случаев это миопия высокой степени (более 6 дптр.) [6, 7]. По данным 2010 г., в структуре инвалидности

по зрению в Российской Федерации миопия занимала 3-е место (18%), а в структуре детской инвалидности — 2-е [8, 9]. По итогам всероссийской диспансеризации, заболеваемость детей и подростков миопией за 1990–2000 гг. увеличилась в 1,5 раза. В 2000 г. среди выпускников школ частота миопии достигала 26%, гимназий и лицеев — 50%, при этом на долю миопии высокой степени приходилось 10–12% [10]. В настоящее время в России страдают близорукостью свыше 28 млн человек, не менее 50% из них — прогрессирующей и осложненной.

При неблагоприятном течении миопия становится причиной развития патологии сетчатки, что в тяжелых случаях ведет к необратимому снижению скорректированной остроты зрения и к инвалидности по зрению, наступающей в трудоспособном возрасте. Рано приобретенная

E.N. Iomdina, E.P. Tarutta

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russian Federation

## Modern Trends of Basic Research in Pathogenesis of Progressive Myopia

*The growing prevalence of progressive myopia and its disabling consequences explains the elaboration of reliable diagnostic markers and new treatment strategies based on the research results of molecular mechanisms underlying the development of the condition. The paper reviews recent basic pathogenetic research studies which have greatly broadened the awareness of the deep causes of progressive myopia associated with the activity of certain growth factors, local and systemic protein metabolism, and regulation of hormonal and neural processes. Practical clinical guidelines for new criteria of diagnosis and control of myopia are published as they could be useful while selecting individual treatment plans including indications to sclera-strengthening therapy and its evaluation. The results may be promising in the elaboration of systemic and local medications for the prevention of myopia progression, which should address the regulation of connective tissue disorders, hormonal shifts, and imbalanced autonomic nervous system.*

**Key words:** progressive myopia, sclera, pigment epithelium derived factor (PEDF), connective tissue, autonomic nervous system.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 3–4: 44–49)

близорукость, возникающая у дошкольников, наиболее часто имеет неблагоприятный прогноз [11].

Поскольку инвалидизирующие осложнения прогрессирующей миопии необратимы, снижения их частоты можно достигнуть только за счет профилактических мер, направленных либо на предотвращение возникновения миопии, либо на торможение уже существующего миопического процесса. Для достижения этой цели необходимо опираться на надежные и объективные диагностические критерии, позволяющие оценить риск возникновения миопии или вероятность ее прогрессирования, что даст возможность выбрать необходимую тактику лечения. Однако в настоящее время диагноз прогрессирующей миопии у детей и выявление групп риска ее развития основывается на динамическом наблюдении и оценке клинических симптомов. В связи с этим возможность своевременного влияния на рефрактогенез зачастую упускается, и лечебные меры не дают существенного эффекта.

Определение надежных диагностических маркеров, а также разработка новых терапевтических стратегий могут опираться только на результаты изучения молекулярных механизмов развития миопии. В современной офтальмологии основными факторами происхождения и прогрессирования близорукости считают нарушение аккомодационной способности, наследственную предрасположенность и, на этапе прогрессирования, ослабление опорных (биомеханических) свойств склеральной оболочки глаза, вызванное нарушением метаболизма ее коллагеновых и других белковых структур [1, 12–16]. Идентификация белков, связанных с миопическим поражением, — одна из стратегических задач научных исследований, поскольку именно это позволит раскрыть молекулярные механизмы прогрессирования заболевания, определить ключевые факторы патологического роста глаза, наблюдающегося при прогрессирующей миопии, и разработать эффективные методы и средства ее профилактики.

Результаты интенсивных зарубежных исследований миопии, проведенных в основном на различных экспериментальных моделях (цыплятах, землеройках, мышах, морских свинках и др.) с использованием новейших методов и технологий фундаментальных наук, свидетельствуют об изменении уровня экспрессии различных белковых факторов роста (TGF  $\beta$ , VIP и др.), активности белков-металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и их ингибиторов (TIMP-2, TIMP-9), содержания трансмембранных белков (Igr2), лумикана, а также miRNA (miR-182, 29b и др.) в тканях глаза, в т.ч. в экстрацеллюлярном матриксе склеры, еще до клинической манифестации миопии, а также при выраженном усилении миопической рефракции [17–21].

Как известно, на результаты экспериментальных исследований можно опираться в основном ориентировочно, поскольку индуцированная миопия у животных и приобретенная миопия у человека далеко не полностью совпадают по патогенетическим механизмам. Именно поэтому наибольший интерес представляет изучение перечисленных белков различного спектра действия в тканях и средах глаза человека.

Тем не менее экспериментальные исследования убедительно показали, что рост глаза во многом регулируется локальными факторами, и что сетчатка может генерировать сигналы, модулирующие этот рост [22, 23]. Пигментный эпителий, располагающийся между сетчаткой и сосудистой оболочкой глаза, по всей видимости, играет решающую роль в передаче сигналов от сетчатки в сосудистую оболочку, которая, в свою очередь, транслирует

эти сигналы в структуры склеры, вызывая ее ремоделирование (в т.ч. патологическое) при аномальном росте глаза, связанном с развитием миопии [24, 25].

Роль пигментного эпителия сетчатки как своеобразного медиатора, передающего ретинальные сигналы в структуры соединительной ткани склеры, доказывают новые данные, полученные при изучении тканей глаза человека. Они свидетельствуют о том, что при прогрессирующей и осложненной миопии нарушается процессинг белкового ростового фактора, связанного с пигментным эпителием сетчатки (pigment epithelium derived factor, PEDF). Как известно, PEDF — секретируемый мономерный гликопротеин с молекулярной массой 50,1 кДа, относится к семейству неингибиторных серпинов и обладает широким спектром биологических функций, включая дифференцирующую, нейротрофную и антиангиогенную активность [26–29].

Для определения роли PEDF и других биохимических регуляторных факторов в патологическом процессе необходимо исследовать склеральную ткань в период прогрессирования миопии, т.е. в наиболее информативной фазе ее патогенеза. Решение этой задачи затрудняется тем, что прижизненные образцы склеры получить весьма сложно. В связи с этим в качестве объекта для фундаментального прижизненного изучения патогенеза прогрессирующей миопии было предложено использовать тенонову капсулу глаза — соединительнотканную оболочку, прилежащую к склере, образцы которой можно без вреда для пациента получить во время различных хирургических вмешательств. Правомерность использования образцов теноновой оболочки в качестве ценного объекта для дальнейшего изучения патогенеза миопии была подтверждена комплексными гистоморфологическими и биохимическими исследованиями, в которых выявили сходные патологические изменения склеры и теноновой капсулы при высокой миопии [30]. Показана иммунологическая идентичность PEDF склеры и теноновой капсулы, что позволяет вместо PEDF миопической склеры использовать в качестве объекта исследования PEDF теноновой капсулы [30].

Обнаружено, что в норме в теноновой капсуле глаза человека в эквивалентном количестве присутствуют 2 формы PEDF с молекулярной массой 50 и 45 кДа, которые представляют собой полноразмерный белок и продукт ограниченного протеолиза PEDF [30, 31]. Дальнейшее исследование с использованием поликлональных антител, полученных на синтетические пептиды, соответствующие аминокислотным последовательностям фактора <sup>345</sup>Lys–<sup>366</sup>Glu и <sup>394</sup>Phe–<sup>414</sup>Asp, показало, что полипептид с массой 50 кДа представляет собой полноразмерный PEDF, а в полипептиде с массой 45 кДа отсутствует С-концевой участок PEDF, что, по-видимому, является результатом ограниченного протеолиза белка по связи <sup>382</sup>Leu–<sup>383</sup>Thr [31], чувствительной к действию сериновых протеиназ [32] и матриксных металлопротеиназ [33]. В образцах теноновых капсул близоруких людей обнаруживали преимущественно полноразмерный, нерасщепленный фактор, а укороченная форма белка была представлена в меньшем количестве или практически отсутствовала. PEDF в тканях теноновых капсул встречался как в водорастворимой, так и в водонерастворимой форме, при этом при миопии содержание нерастворимой формы втрое превышало содержание растворимой, в то время как в контрольной группе обе формы находились в приблизительно равном соотношении. В целом PEDF миопических глаз характеризовался повышенной устойчивостью к ограниченному проте-

олизу собственными протеолитическими ферментами организма [30, 31].

Наблюдаемое в теновой капсуле миопического глаза нарушение нормального процессинга PEDF и накопление нерасщепленного белка сопровождается образованием нерастворимых агрегатов, состоящих из молекул полноразмерного PEDF, которые, вероятно, могут препятствовать нормальному формированию коллагеновых волокон и вызывать нарушения морфологической структуры и биомеханической стабильности оболочек глаза. Сравнительный иммуногистохимический анализ препаратов теновых капсул пациентов с миопией и контрольной группы (лиц с эмметропией и гиперметропией) с использованием поликлональных антител к фрагменту PEDF <sup>345</sup>Lys-<sup>366</sup>Glu выявил, что в норме PEDF находится исключительно внутри фибробластов, в то время как у пациентов с высокой миопией отмечается внеклеточное распределение PEDF в виде ореола вокруг разрушенных фибробластов. С помощью методов атомно-силовой микроскопии и иммунодот-анализа с антителами, специфичными к амилоидным фибриллам, показано, что нарушение ограниченного протеолиза фактора PEDF по связи <sup>382</sup>Leu-<sup>383</sup>Thr, наблюдаемое в теновых капсулах глаз с прогрессирующей миопией, приводит к накоплению нерасщепленного белка в клетках фибробластов. Эти структуры, по-видимому, способны разрушать наружные мембраны фибробластов и выходить во внеклеточный матрикс. В результате процесс формирования коллагеновых волокон в теновой капсуле и, по всей видимости, в склере может нарушаться. Это, в свою очередь, может приводить к ослаблению опорной функции склеры и, как следствие, к ее патологическому растяжению, трофическим нарушениям сосудистой оболочки и сетчатки миопического глаза, что способствует деформации глазного яблока и развитию миопических осложнений на глазном дне. Кроме того, скопление большого числа нерастворимых белковых агрегатов в межклеточном пространстве может препятствовать нормальному функционированию самих фибробластов [31].

Причинами нарушения ограниченного протеолиза PEDF при прогрессирующей близорукости могут быть либо мутации в гене самого фактора, вызывающие изменение пространственной структуры PEDF и приводящие к тому, что связь <sup>382</sup>Leu-<sup>383</sup>Thr становится недоступной для протеолитической деградации, либо нарушение активности протеолитических ферментов в тканях глаза. Эти вопросы требуют проведения дальнейших углубленных исследований.

Единственным неинвазивно доступным объектом исследования, который отражает локальные метаболические процессы, протекающие в структурах глаза, является слезная жидкость (СЖ) [34, 35]. В последнее время благодаря целенаправленному изучению белкового состава СЖ у детей и подростков с различной клинической рефракцией удалось установить некоторые его особенности при прогрессирующей миопии. Впервые при миопии высокой степени обнаружено снижение в СЖ содержания общего белка и одного из мажорных белков СЖ — лизоцима (при постоянстве его относительной доли), что, по-видимому, является следствием общей депрессии синтетической активности протеинов в период прогрессирования миопии. Одновременно зарегистрировано достоверное повышение при миопии доли лактоферрина, другого мажорного протеина СЖ [36, 37], обладающего, среди прочих функций, антиоксидантным и металлохелатным действием [38]. Установленное повышение доли лактоферрина (как по отношению к общему

содержанию белка в СЖ, так и по отношению к концентрации лизоцима), возможно, является компенсаторной реакцией на известное снижение при прогрессирующей миопии антиоксидантных резервов сред и тканей глаза [39, 40]. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают патогенетическую роль нарушения локальной антиоксидантной защитной системы в развитии миопического процесса, а с другой — позволяют рассматривать снижение содержания общего белка и повышение относительной доли лактоферрина в СЖ как возможные объективные диагностические признаки прогрессирующего характера миопического процесса [36]. На основании этих данных был разработан способ дифференциальной диагностики рано приобретенной и врожденной миопии [41]. В то же время пока остается неясным, за счет каких именно белковых составляющих происходит снижение общего количества белка в СЖ. В связи с этим для выявления потенциальных диагностических и терапевтических мишеней необходимо продолжить изучение белкового паттерна СЖ как у детей с уже имеющейся миопией, так и у детей группы риска ее возникновения.

Установленное при прогрессирующей миопии снижение общего содержания белка в СЖ коррелирует с достоверным уменьшением содержания в склере основного белка — коллагена.

В большом числе работ прошлых лет, посвященных изучению склеры *in vitro*, показано, что нарушение метаболизма, структурных и биомеханических свойств склеры при прогрессирующей миопии в основном обусловлено поражением коллагеновых структур ее экстрацеллюлярного матрикса. В частности, установлено, что в задне-экваториальном отделе склеры глаз с миопией средней и высокой степени снижено содержание общего коллагена и одновременно повышен уровень его растворимых фракций. Это свидетельствует об относительной незрелости миопической склеры. Нарушение обмена коллагена сопровождается значительным снижением как содержания основного компонента цементирующей субстанции склеры — гликозаминогликанов, так и числа поперечных внутри- и межмолекулярных связей, стабилизирующих соединительнотканые структуры склеры [1, 12, 13, 42]. Процессы биосинтеза и катаболизма коллагена, протеогликановых и гликопротеиновых комплексов, а также формирование поперечных сшивок регулируются сложными ферментативными системами, изменение активности которых вследствие внутренних или внешних причин может привести к нарушению структуры и функции соединительнотканых образований.

В последние годы благодаря появлению новых исследовательских технологий стала возможной прижизненная оценка состояния опорной функции склеры и ее биофизических свойств. Для этого существует 2 возможности:

- определение величины корнеального гистерезиса, отражающего биомеханические свойства не только роговицы, но и всей корнеосклеральной оболочки [43, 44] с помощью анализатора глазного ответа Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США);
- определение акустической плотности склеры с помощью многофункционального ультразвукового прибора Voluson 730 Pro (Kretztechnik, Германия) на основе цифрового анализа ультразвуковых тканевых гистогрмм [43, 45].

Результаты обследования детей и подростков с прогрессирующей миопией с помощью этих методик подтвердили полученные *in vitro* данные о нарастающем нарушении биомеханических свойств склеры при развитии миопического процесса: значения корнеального гисте-

резиса и акустической плотности склеры закономерно и достоверно снижаются по мере усиления миопической рефракции [43], что является следствием деструкции соединительнотканых структур склеры.

По всей видимости, склеральная оболочка миопических глаз представляет собой ткань-мишень. На самом деле, целенаправленные биохимические исследования показывают, что при прогрессирующей миопии нарушается обмен не только в соединительной ткани органа зрения, но и организма в целом, однако в склере нарушения выражены наиболее значительно и приводят к выраженному ослаблению ее опорной функции [12]. Клинически установлено, что у детей и подростков как с приобретенной, так и с врожденной близорукостью гораздо чаще обнаруживают биомеханические нарушения опорно-двигательного аппарата: плоскостопие, сколиоз, гастроптоз и другие признаки дисплазии соединительной ткани [46–50]. У взрослых пациентов с высокой миопией установлены множественные признаки гиперэластичности соединительной ткани, в т.ч. синдром гипермобильности суставов [51]. Как показали наши исследования, проявления этого синдрома имеют место и у подростков с прогрессирующей миопией [43].

Возможно, одним из факторов нарушения общего метаболизма соединительной ткани и метаболизма коллагеновых структур склеры при миопии являются гормональные сдвиги [52, 53]. В пользу этого предположения свидетельствуют первые результаты изучения гормонального статуса у подростков с прогрессирующей миопией, продемонстрировавшие дисбаланс как половых (тестостерона и эстрадиола), так и глюкокортикоидных гормонов (в первую очередь, кортизола) [43, 54]. В частности, показано, что в сыворотке крови подростков с высокой и особенно с осложненной миопией концентрация кортизола ниже, чем у их сверстников с эметропической или гиперметропической рефракцией. Эти исследования необходимо продолжить для достоверной оценки гормонального влияния на развитие миопии и ее осложнений.

Еще одним малоизученным фактором, возможно связанным с развитием общих и местных нарушений биомеханических свойств соединительной ткани у детей и подростков с прогрессирующей близорукостью, являются особенности их вегетативного статуса. Как известно, вегетативная нервная система (ВНС) играет существенную роль в процессах адаптации организма, в т.ч. и в развитии соединительной ткани. В единичных исследованиях установлен дисбаланс ВНС у молодых пациентов с нарушениями аккомодации при миопии [55, 56]. В связи с этим важно отметить, что, по данным И.А. Викторовой и соавт. [57], при диспластическом синдроме преобладает симпатикотония, в то время как у здоровых детей чаще наблюдается эйтония, реже — ваготония. Одним из принятых и клинически значимых показателей баланса ВНС считается вегетативный индекс Кердо (ИК), определяемый исходя из данных диастолического давления и частоты пульса [58, 59]. Поскольку симпатикотония и парасимпатикотония различаются интенсивностью и на-

правлением обменных процессов, основу которых составляют окисление и кислотно-щелочное равновесие, соотношение этих влияний определяет потребность организма в кислороде. В свою очередь, по ИК, характеризующему работу сердца, циркуляцию крови и транспорт кислорода, можно судить о балансе ВНС [60]. Поскольку этот показатель связан с наличием диспластического синдрома, вполне целесообразным представлялось его исследование у детей и подростков с прогрессирующей миопией. Оказалось, что при гиперметропии слабой степени, эметропии и слабой миопии значения ИК в основном находятся в нормальном диапазоне, свойственном эйтонии. При прогрессирующей миопии по мере усиления ее степени выявлено увеличение абсолютных значений ИК, что можно расценить как свидетельство нарастающего дисбаланса ВНС. Уже при миопии средней степени этот показатель повышается и достоверно отклоняется от нормы в диапазон положительных значений, что означает сдвиг баланса ВНС в сторону симпатикотонии. Однако при дальнейшем росте степени миопии разброс индивидуальных значений ИК резко увеличивается, отмечаются его существенные отклонения как в диапазон положительных, так и отрицательных величин. Последнее характерно в основном для пациентов с осложненным течением приобретенной миопии. Есть основания полагать, что сдвиг в сторону ваготонии (преобладание тормозящих влияний на состоянии ВНС) можно рассматривать как неблагоприятный прогностический критерий осложненного течения миопии [61].

В целом представляется целесообразным оценить возможную взаимосвязь местных (на уровне корнеосклеральной оболочки глаза) и системных (на уровне организма) показателей состояния соединительной ткани и ВНС у детей и подростков с прогрессирующей миопией, чтобы в дальнейшем использовать полученные результаты для повышения эффективности диагностики и выбора тактики лечения (в частности, склероукрепляющего) этого заболевания.

Таким образом, результаты современных фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии позволяют существенно расширить наши представления о глубинных механизмах развития этого заболевания, связанных с активностью определенных факторов роста, обмена белков как на локальном, так и системном уровне, с регуляцией гормональных и нейровегетативных процессов. Полученные данные также дают возможность сделать некоторые практические заключения об использовании изученных показателей в клинической практике в качестве диагностических критериев и критериев контроля течения миопии для выбора индивидуальной тактики лечения, в т.ч. для определения показаний к склероукрепляющему лечению и оценки его эффективности. В перспективе эти результаты могут быть приняты во внимание при разработке системных медикаментозных средств профилактики прогрессирования миопии, которые целесообразно направить на регуляцию соединительнотканых нарушений, гормональных сдвигов и дисбаланса ВНС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина. 1999. 285 с.
2. Curtin V.J. The Myopias; Basic science and clinical management. Philadelphia: Harper and Row. 1985. 420 p.
3. McCarty C.A., Taylor H.R. Myopia and Vision 2020. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129: 525–527.
4. Pan C.V., Ramamurthy D., Saw S.-M. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalm. Physiol. Opt.* 2012; 32: 3–16.
5. Vitale S., Sperduto R.D., Ferris III F.L. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127: 1632–1639.

6. Jung S.K., Lee J.H., Kakizaki H., Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (9): 5579–5583.
7. Sun J., Zhou J., Zhao P.n, Lian J., Zhu H., Zhou Y., Sun Y., Wang Y., Zhao L., Wei Y., Wang L., Cun B., Ge S., Fan X. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (12): 7504–7509.
8. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестн. офтальмол.* 2006; 1: 35–37.
9. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России. В кн.: V Российский общенациональный офтальмологический форум. Сб. науч. трудов науч.-практ. конф. с междунар. участием. М. 2012; 2: 797–798.
10. Нероев В.В. Новые аспекты проблемы патологии сетчатки и зрительного нерва. *Вестн. офтальмол.* 2000; 5: 14–16.
11. Тарутта Е.П. Осложненная близорукость: врожденная и приобретенная. В кн.: ред. С.Э. Аветисов, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшинова. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина. 2006. С. 137–163.
12. Avetisov E.S., Savitskya N.F., Vinetskaya M.I., Iomdina E.N. A study of biochemical and biomechanical qualities of normal and myopic eye sclera in humans of different age groups. *Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol.* 1984; 7:183–188.
13. Иомдина Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции В кн.: Зрительные функции и их коррекция у детей. Под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшиновой. М.: Медицина. 2006. С. 163–183.
14. Rada J.A., Shelton S., Norton T. The sclera and Myopia. *Exp. Eye Res.* 2006; 87: 185–200.
15. McBrien N.A., Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003; 22: 307–338.
16. McBrien N.A., Jobling A.I., Gentle A. Biomechanics of the sclera in myopia: extracellular factors. *Optom. Vis. Sci.* 2009; 86: 23–30.
17. Chen K.C., Hsi E., Hu C.Y., Chou W.W., Liang C.L., Juo S.H. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (6): 2732–2739.
18. Metlapally R., Gonzalez P., Hawthorne F.A., Tran-Viet K.-N., Wildsoet C.F., Young T.L. Scleral micro-RNA signatures in adult and fetal eyes. *PLoS ONE* 2013; 8(10): 78984. Doi:10.1371/journal.pone.0078984.
19. Chea-Su K., Yan-yan X., Chin-Hung Geoffrey C., Shea Ping Y., Rada Summers J.A. Regional variations in corneal and scleral mRNA expressions of MMP2, TIMP2, TGFβ2 in highly myopic-astigmatic chick. *ARVO.* 2013; 3676.
20. Veth K.N., Willer J.R., Collery R.F., Gray M.P., Willer G.B. Mutations in zebrafish *lrp2* result in adult-onset ocular pathogenesis that models myopia and other risk factors for glaucoma. *PLoS Genet.* 2011; 7(2): 1001310. Doi:10.1371/journal.pgen.1001310.
21. Feng Y.F., Zhang Y.L., Zha Y., Huang J.H., Cai J.Q. Association of Lumican gene polymorphism with high myopia: a meta-analysis. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90 (11): 1321–1326.
22. Seko Y., Tanaka Y., Tokoro T. Scleral cell-growth is influenced by retinal pigment epithelium in vitro. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994; 232: 545–548.
23. Trier K., Olsen E.B., Kobayashi T., Ribel-Madsen S.M. Biochemical and ultrastructural changes in rabbit sclera after treatment with 7-methylxanthine, theobromine, acetazolamide, or L-ornithine. *Brit. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 1370–1375.
24. Rymer J., Wildsoet C.F. The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: a review. *Vis. Neurosci.* 2005; 22: 251–261.
25. Christian P.G., Harkin D.G., Rayner C., Schmid K.L. Comparative effects of posterior eye cup tissues from myopic and hyperopic chick eyes on cultured scleral fibroblasts. *Exp. Eye Res.* 2013; 107: 11–20.
26. Ogata N., Imaizumi M., Miyashiro M., Arichi M., Matsuoka M., Ando A., Matsumura M. Low levels of pigment epithelium-derived factor in highly myopic eyes with chorioretinal atrophy. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140: 937–939.
27. Минкевич Н.И., Липкин В.М., Костанян И.А. PEDF — неингибиторный серпин с нейропротекторной и ангиогенной активностями. *Acta Naturae.* 2010; 2: 74–84.
28. Stelle F., Chader G.J., Johnson L.V., Tomboran-Tink J. Pigment epithelium derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 1526–1530.
29. Yasui N., Mori T., Morito D., Matsushita O., Kourai H., Nagata K., Koide T. Dual-site recognition of different extracellular matrix components by anti-angiogenic/neurotrophic serpin, PEDF. *Biochemistry.* 2003; 42: 3160–3167.
30. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Игнатъева Н.Ю., Костанян И.А., Минкевич Н.И., Какуев Д.Л., Радченко В.В., Шехтер А.Б., Данилов Н.А., Кварацхелия Н.Г., Чернышева С.Г. Фундаментальные исследования биохимических и ультраструктурных механизмов патогенеза прогрессирующей миопии. *Росс. офтальмол. журн.* 2008; 1 (3): 7–12.
31. Минкевич Н.И., Ракитина Т.В., Богачук А.П., Радченко В.В., Морозова-Рошш Л.А., Янамандра К., Иомдина Е.Н., Бабиченко И.И., Костанян И.А., Липкин В.М. Формирование амилоидоподобных фибриллярных структур и разрушение фибробластов теноновой капсулы при прогрессирующей близорукости как следствие устойчивости фактора пигментного эпителия к ограниченному протеолизу. *Биоорг. химия.* 2012, 38 (6): 683–690.
32. Becerra S.P., Sagasti A., Spinella P., Notario V. Pigment epithelium-derived factor behaves like a noninhibitory serpin. Neurotrophic activity does not require the serpin reactive loop. *J. Biol. Sci.* 1995; 270: 25992–25999.
33. Notari L., Miller A., Martinez A., Amaral J., Ju M., Robinson G., Smith L.E., Becerra S.P. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 2736–2747.
34. Петрович Ю.А., Терехина Н.А. Биохимия слезы и ее изменение при патологии. *Вопр. мед. химии.* 1990; 3: 13–18.
35. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. Гидролитические ферменты слезной жидкости в норме и патологии. *Росс. офтальмол. журн.* 2012; 5 (4): 107–111.
36. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Курьлева И.М., Аксенова Ю.М., Сурина Е.А., Смирнова И.В., Богачук А.П., Липкин В.М. Особенности белкового состава слезной жидкости детей и подростков с высокой прогрессирующей миопией. *Росс. педиатрич. офтальмол.* 2013; 2: 27–31.
37. Iomdina E., Tarutta E., Kuryleva I., Aksanova Yu., Surina E., Bogachuk A. Changes in protein composition of tear fluid in school-age children with high progressing myopia. *Acta Ophthalmologica.* 2013; 91: 252.
38. Ward P.P., Paz E., Conneely O.M. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62: 2540–2548.
39. Винецкая М.И., Иомдина Е.Н., Кушнаревич Н.Ю., Тарутта Е.П., Лазук А.В. Значение показателей перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты слезной жидкости для прогнозирования и лечения осложненной близорукости. *Вестн. офтальмол.* 2000; 5: 54–55.

40. Кушнаревич Н.Ю. Критерии возможного перехода миопии в осложненную форму. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.* 2000. 22 с.
41. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Курьлева И.М., Маркосян Г.А., Аксенова Ю.М., Сурина Е.А., Смирнова И.В., Богачук А.П., Липкин В.М. Возможности использования показателей белкового состава слезной жидкости для дифференциальной диагностики врожденной и приобретенной миопии у детей и подростков. В кн.: Сб. научн. трудов науч.-практ. конф. «VI Российский общенациональный офтальмологический форум с междунар. участием». Под ред. В.В. Нероева. *М.* 2013; 1: 220–225.
42. Винецкая М.И., Болтаева З.К., Иомдина Е.Н., Андреева Л.Д. Биохимические аспекты прогрессирующей миопии. *Офтальмол. журн.* 1988; 3: 155–158.
43. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Аксенова Ю.М., Кружкова Г.В. Ивашенко Ж.Н., Смирнова Т.С., Бедретдинов А.Н. Биомеханические показатели корнеосклеральной оболочки глаза и состояние соединительнотканной системы у детей и подростков с различными формами прогрессирующей миопии. *Росс. педиатрич. офтальмол.* 2013; 1: 18–23.
44. Иомдина Е.Н., Еремина М.В., Ивашенко Ж.Н., Тарутта Е.П. Применимость анализатора глазного ответа для оценки биомеханики корнеосклеральной оболочки глаза и внутриглазного давления у детей и подростков с прогрессирующей миопией. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конф. *М.* 2007. С. 93–98.
45. Тарутта Е.П., Максимова М.В., Кружкова Г.В., Ходжабекян Н.В. Акустическая плотность склеры как фактор прогноза развития ПВХРД при миопии: результаты 10-летнего динамического наблюдения. *Вестн. офтальмол.* 2013; 1: 16–20.
46. Болтаева З.К. Прогрессирование миопии и некоторые показатели метаболизма соединительной ткани. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.* 1988. 24 с.
47. Демидова М.Ю. Близорукость, сочетающаяся с соединительнотканной дисплазией у детей (обоснование и эффективность нового метода лечения). *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.* 2009. 23 с.
48. Обрубов С.А., Демидова М.Ю., Иванова А.О., Кузнецова Е.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Росс. педиатрич. офтальмол.* 2009; 4: 50–53.
49. Смирнова Т.С. О связи близорукости с общим состоянием организма и некоторых особенностях ее развития у школьников. *Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.* 1980. 21 с.
50. Четыз Р.Р. Роль экстраокулярной патологии в развитии близорукости у детей и ее патогенетически обоснованное комплексное лечение. *Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.* 2007. 24 с.
51. Луцевич Е.Э., Плехова Л.Ю., Бородин Н.В. Изучение синдрома гиперэластичности соединительной ткани у больных с миопией высокой степени. *Вестн. офтальмол.* 2002; 6: 33–35.
52. Balacco Gabrieli C., Moramarco A., Regine F., Abdolrahimzadeh B. Correlation between steroid hormones balance and etiopathology of high myopia: clinical trial. In: Myopia Updates. T. Tokoro (ed.). *Tokyo: Springer Verlag.* 1998. P. 379–382.
53. Ojha R.K., Singh R., Maurya O., Agrawal J.K. Myopia and plasma cortisol. *Indian J. Ophthalmol.* 1989; 37 (2): 91–93.
54. Иомдина Е.Н., Смирнова Т.С., Тарутта Е.П., Вахидова Л.Т. Изучение некоторых показателей гормонального статуса у подростков с прогрессирующей миопией. В кн.: Сб. трудов научно-практ. конф. «Росс. общенац. офтальмол. форум». Под ред. В.В. Нероева. *М.* 2009; 1: 365–370.
55. Волкова Е.М. Влияние тонуса вегетативной нервной системы на функциональное состояние аккомодации при миопии. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.* 2007. 24 с.
56. Кубарева И.А. Влияние эмоционального стресса на аккомодационную функцию глаза у лиц с различным тономусом вегетативной нервной системы. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курган.* 2012. 22 с.
57. Викторова И.А., Киселева Д.С., Калицкая И.Г. Кораблева Л.М., Суворова С.Г. Клинические признаки и особенности вегетативного статуса у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани. *Вопр. совр. педиатрии.* 2008; 7 (5): 15–21.
58. Алферова О.П., Осин А.А. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у подростков в зависимости от исходного вегетативного тонуса. *Фундамент. исследования.* 2011; 1: 35–40.
59. Kerdo I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa.* 1966; 29 (2): 250–268.
60. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. *М.: МИА.* 2000. 752 с.
61. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Аксенова Ю.М., Ивашенко Ж.Н., Фотина С.А. Вариации индекса Кердо как показателя баланса вегетативной нервной системы у детей и подростков с прогрессирующей миопией. *Глаз.* 2013; 2: 22–25.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Иомдина Елена Наумовна**, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца  
 Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: (495) 625-32-56, e-mail: iomdina@mail.ru  
**Тарутта Елена Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца  
 Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: (495) 608-42-00, e-mail: elenatarutta@mail.ru