

УДК: 575.164

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ МИОПИИ.

Юрьев Борис Юрьевич

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия,

e-mail: boris.yurev.97@mail.ru

В статье рассмотрена проблема роста количества людей, страдающих миопией по мере их развития, которую уже относят к заболеванию 21 века, эндогенные и экзогенные причины и запуск развития миопии. Выделены основные гены кандидаты на роль наследственного фактора предрасположенности к миопии, возможные диагностические инструменты для раннего выявления и предполагаемые цели для специфической индивидуальной фармакотерапии.

Ключевые слова: фенотип, миопия, наследственность, гены, генетическая предрасположенность.

Genetic Association of Myopia.

Yurev Boris Yurevich

Tyumen State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health, Tyumen, Russia,

e-mail: boris.yurev.97@mail.ru

The article considers the problem of the increase in the number of people suffering from myopia as they develop, which is already attributed to the disease of the 21st century, endogenous and exogenous causes and the launch of the development of myopia. The main candidate genes for the role of a hereditary predisposition factor for myopia, possible diagnostic tools for early detection, and putative goals for specific individual pharmacotherapy were identified.

Keywords: phenotype, myopia, heredity, genes, genetic predisposition.

Материалы и методы: был использован традиционный (классический) метод анализа документов, в качестве источников были взяты статьи, тезисы различных научных конференций.

По статистике в России снижение зрения наблюдается у каждого второго, с близорукостью в первый класс приходит около 5 % школьников, к одиннадцатому классу их насчитывают около 25-30%, а по окончании института страдают 50-70%. Количество людей с миопией неуклонно растет, поэтому ее называют заболеванием 21 века. Близорукость – это результат взаимодействия между генетически управляемыми биохимическими процессами и несметным числом влияний биокультурных факторов образа жизни, включающими в себя питание, зрительную нагрузку, окружающую среду и др. Многочисленные исследования подтверждают полиэтиологичность и патологическую сложность развития миопии, в результате,

проводимые активные исследования для выявления генов, ассоциированных с миопией, создают основу для таргетной патогенетической терапии. [1,2]

Первичная слабость аккомодации, перенапряжение конвергенции и растяжение заднего сегмента глаза, после остановки роста глаза, способствуют избыточному преломлению лучей света, в связи с чем фокусная точка находится перед сетчаткой и, тем самым нарушается зрение вдаль. Наследственный характер миопии доказывает, что при наличии у одного из родителей близорукости, то шанс развития ее у ребенка составляет 50%. Также встречается сочетание миопии с врожденными заболеваниями, такими как синдром Дауна, Маршалла, Марфмана и др. Особое значение имеют изменения в структуре коллагена, так при синдроме Марфмана изменяется структура фибриллина-1, вследствие чего происходит размягчение оболочек глаза, изменение его формы и как следствие развитие миопии. [5]

В настоящее время ученые Лондонского Королевского Колледжа идентифицировали 24 гена, ассоциированных с миопией на хромосомах: Xq28 (MYP1) 18p11.31 (MYP2), 12q21.31 (MYP3), 7q36 (MYP4), 17q21-q22 (MYP5), 22q12 (MYP6), 11p13 (MYP7), 3q26 (MYP8), 4q12 (MYP9), 8p23 (MYP10), (MYP13), 1p36 (MYP14), 10q21.1 (MYP15) и 5p15 (MYP16) 4q22-q27 (MYP11), 2q37.1 (MYP12), Xq23-q25 и др. [4]. В связи с этим гены, локализованные в данных участках и одновременно кодирующие белки, которые участвуют в процессах формирования и функционирования структур глаза, являются кандидатами на роль наследственного фактора предрасположенности к миопии. Ген GJD2 регулирует рост глазного яблока и созревание волокон хрусталика. Его функция связана с передачей нервного импульса на фоторецепторы сетчатки с регуляцией роста глазного яблока и созреванием волокон хрусталика. Ген ACTS1 отвечает за развитие миофибробластов склеры [3]. При этом у носителей аллеля С в ключевом участке увеличивается риск миопии по сравнению с носителями аллеля Т (в 1,41 раза, если аллель С находится на одной хромосоме, и в 1,83 раза – если на обеих). Ключевой участок расположен вблизи трех генов, из которых два имеют непосредственное отношение к развитию глаза. Анализ показал, что в участке 15q14 находятся регуляторные элементы для этих генов. Исследование связи полиморфизма этих генов с развитием миопии позволит лучше понять молекулярную природу процесса эмметропизации глаза. С.С. Klaver et al. (2010) изучили генетические вариации у 5328 голландцев, из которых 52% (2790 человек) страдали миопией или гиперметропией. Они нашли участок на 15-й хромосоме (15q14), мутация которого достоверно ассоциирована с миопией. В исследованиях отмечается высокая корреляция параметров рефракции, а также биометрических параметров у монозиготных близнецов по сравнению с гетерозиготными близнецами [6]. М. He et al. (2008) выявили генетически детерминированную связь осевой длины глаза, глубины передней камеры, угла

передней камеры среди близнецов [7]. Профессор Колумбийского университета А. Ткаченко с соавторами (2015), используя базу данных примерно 14000 человек, обнаружили, что носители гена APLP2 были в пять раз более склонны к развитию миопии в подростковом возрасте [8].

В одном из исследований искали связь между экспрессией miR-328 в цельной крови, полиморфизмом RAX6 и миопией. Было оценено 451 человек, с разной степенью выраженности миопии и без нее, на степень экспрессии miR-328 и генотипирование RAX6. В результате было обнаружено что генотип СТ гена RAX6 по сравнению с генотипом ТТ негата RAX6, увеличивал риск близорукости, также уровень экспрессии miR-328 в клетках периферической крови был выше у пациентов с миопией, чем в контрольной группе. [9]

Яркий дневной свет на улице стимулирует образование в сетчатке глаза дофамина, который уменьшает рост глаза, поэтому время, проведенное на свежем воздухе, снижает риск возникновения миопии, но не влияет на прогрессирование миопии. Это показывает, что даже при генетической предрасположенности, можно снизить риск возникновения миопии. [10]

Японские специалисты предложили анализировать не только ассоциированные с миопией единичные ОНП, но и «ген + 10 000 пар оснований» или даже «ген + 50 000 пар оснований». Сравнение показало ограниченность воспроизведения результатов по индивидуальным низкочастотным однонуклеотидным полиморфизмам (ОНП) в разных этнических популяциях и значительно большую воспроизводимость данных, полученных с помощью двух других методов. С помощью нового подхода удалось установить одинаковое направление эффекта большинства генов, ассоциированных с миопией, в европейских, японской и других азиатских популяциях. В то же время ген BMP3 показал противоположный эффект на риск миопии в европейских и азиатских популяциях. Минорные аллели rs1960445 и rs4458448 в гене BMP3 выступают фактором риска миопии у европеоидов и имеют защитный эффект у азиатов [11].

Задачей диагностики маленьких детей со значительными нарушениями зрения является множество состояний, начиная от ранней тяжелой дегенерации сетчатки до альбинизма и ахроматопсии. Следовательно, важно следить за сохранением морфологии сетчатки, которая более однородна при CSNB (congenital stationary night blindness), хотя у пациентов с двуаллельными мутациями GUCY2D морфология сетчатки также может сохраняться в течение длительного периода. Хорошим, но в ограниченном числе случаев обманчивым инструментом является послойный анализ SD-OCT сетчатки, который помогает отличать пациентов с CSNB от пациентов с тяжелыми дегенеративными заболеваниями сетчатки,

ахроматопсией и альбинизмом. ERG (electroretinography) остается тем важным диагностическим инструментом, который обеспечивает характерные ответы на скотопические и фотопические стимулы при различных формах CSNB и исключает дегенеративные состояния сетчатки. [12]

Распространённость миопии высокой степени и связанных с нею осложнений растёт, и эта тенденция особенно заметна в урбанизированных регионах. Миопия генетически чрезвычайно гетерогенна. Ряд генов и генетических локусов идентифицирован для миопии высокой степени на основании результатов GWAS, анализа сцепления ген — признак, секвенирования генома и анализа генов-кандидатов.

Сложный фенотип AP (аномалии рефракции) является результатом кумулятивного эффекта большого числа ОНП, каждый из которых оказывает умеренный эффект. В ранних малоинформативных исследованиях индивидуальных ОНП оценка часто занижалась, им на смену пришёл подход GWAS, с помощью которого был установлен вклад в развитие рефракции и миопии нескольких биологических путей, регулирующих ремоделирование ВКМ, цикл превращений родопсина в сетчатке, рост глаз и тела, развитие нейронов сетчатки, ионный транспорт и нейротрансмиссию. Необходимо дальнейшее изучение молекулярных механизмов, регулирующих экспрессию фенотипа AP, так как лежащие в их основе специфические генотипы предрасполагают к осложнениям, для лечения которых может быть разработана специфическая индивидуальная фармакотерапия. Мутантные молекулы представляют собой потенциальные терапевтические мишени, для коррекции которых могут быть созданы специфические лекарственные соединения.

1. Безденежных В. Н. /Миопия — проблема XXI века // Молодой ученый. — 2015. — №24. — С. 253-255.
2. Апрельев А.Е. и др. /Современные аспекты генетической ассоциации миопии. // Медицинский вестник Башкортостана-2018.-№1 том 13-С.110-113.
3. Мохначева, С.А. Современные представления о проблеме прогрессирования миопии / С.А. Мохначева [и др.] // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2014. – № 1-2. – С. 60-65.
4. Zejmo, M. Etiopathogenesis and management of high myopia. Part II / M. Zejmo [et al.] // Med. Sci.Monit. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 252-255.
5. Gentle, A. Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia / A. Gentle [et al] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, № 19. – P. 16587-16594.

6. Dirani, M./ Adult-onset myopia: the Genes in Myopia (GEM) twin study // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2008. – № 49(8). – P. 3324-3327.
7. He. M. /Shared genetic determinant of axial length, anterior chamber depth, and angle opening distance: the Guangzhou Twin Eye Study // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2008. – № 49 (11). – P. 4790-4794.
8. Tkatchenko, A.V. /APLP2 Regulates Refractive Error and Myopia Development in Mice and Humans // PLoS Genet. – № 11(8).
9. EditaKunceviciene/ Independent association of whole blood miR-328 expression and polymorphism at 3'UTR of the *PAX6* gene with myopia.// Gene -Volume 687, 1 March 2019, Pages 151-155.
10. Rose KA. / Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. //Ophthalmology 2008;115:1279-1285.
11. Yoshikawa M. / Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort.// Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(11):7343-7354. doi: 10.1167/iovs.14-15105.
12. M. N. Preising /Unexpected Genetic Cause in Two Female Siblings with High Myopia and Reduced Visual Acuity// BioMed Research International Volume 2018, Article ID 1048317, 11 pages.