DOI: 10.17816/OV11348-56

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ

© А.Н. Куликов, С.В. Чурашов, В.А. Рейтузов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Куликов А.Н., Чурашов С.В., Рейтузов В.А. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза прогрессирующей миопии // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11. – № 3. – С. 48–56. doi: 10.17816/OV11348-56.

Поступила в редакцию: 28.06.2018 Принята к печати: 06.09.2018

✧ Прогрессирующая миопия представляет собой не просто аномалию рефракции, а сложное многофакторное расстройство, характеризующееся несоответствием оптической силы глаза и осевой длины, из-за которого изображение фокусируется вне сетчатки. Генетические факторы при прогрессирующей миопии (ПМ) имеют ключевое значение в определении влияния экологических факторов на развитие рефракции. Большинство генетических вариантов, лежащих в основе ПМ, характеризуются небольшим эффектом и/или низкой частотой, что затрудняет их определение с помощью классических генетических подходов. Идентифицированные на сегодняшний день гены отвечают за менее чем 10 % от общего числа случаев миопии, что свидетельствует о существовании большого числа ещё неизвестных низкочастотных вариантов и/или вариантов со слабым эффектом. Анализ генома выявил десятки локусов, ассоциированных с несиндромальной миопией, и показал, что аномалии рефракции ассоциированы с мутациями генов, которые участвуют в росте и развитии глаз путём регуляции ионного транспорта, нейротрансмиссии, ремоделирования внеклеточного матрикса сетчатки и других структур глаза. Генетическое исследование рефракции даёт уникальную возможность обнаружения ключевых молекул, которые могут играть важную роль в развитии рефракционной ошибки. Определение молекулярной основы аномалии рефракции помогает понять механизмы и впоследствии разработать рациональное терапевтическое вмешательство для этого состояния.

✧ ***Ключевые слова:*** прогрессирующая миопия; аномалия рефракции; генетические факторы миопии; экологические факторы миопии; сетчатка; внеклеточный матрикс.

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF COMPLICATED MYOPIA PATHOGENESIS

© A.N. Kulikov, S.V. Churashov, V.A. Reituzov

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

For citation: Kulikov AN, Churashov SV, Reituzov VA. Molecular genetic aspects of complicated myopia pathogenesis. *Ophthalmology Journal*. 2018;11(3):48-56. doi: 10.17816/OV11348-56

Received: 28.06.2018 Accepted: 06.09.2018

✧ Complicated myopia (CM) is not only a refractive error but a complex, multifactorial disorder characterized by a mismatch between the optical power of the eye and the axial length that causes the image to be focused off the retina. Genetic factors in progressive myopia play a key role in determining the impact of ecologic factors on refraction development. The majority of genetic variants underlying CM are characterized by modest effect and/or low frequency, which makes them difficult to identify using classic genetic approaches. The genes identified to date account for less than 10% of all myopia cases, suggesting the existence of a large number of yet unidentified low-frequency and/or small-effect variants, which underlie the majority of

myopia cases. Genome analysis revealed dozens of loci associated with non-syndromic myopia, and showed that refractive errors are associated with mutations in genes that are involved in the growth and development of the eye by regulating ion transport, neurotransmission, remodeling of extracellular matrix of the retina and other ocular structures. Genetic study of refractive error provides a unique opportunity to detect key molecules that may play important roles in the development of refractive error. Identifying the molecular basis of refractive error helps to understand mechanisms, and subsequently to design rational therapeutic intervention for this condition.

✧ ***Keywords:*** progressive myopia; refractive error; myopia genetic factors; myopia environmental factors; retina; extracellular matrix.

ВВЕДЕНИЕ. КЛИНИКА, ЭТИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ МИОПИИ

Прогрессирующая миопия (ПМ), или близорукость, является наиболее распространённым заболеванием и ведущей причиной нарушения зрения во всём мире [1]. За 40 лет доля лиц со снижением зрения увеличилась в развитых странах с 25 до 41 % [2, 3]. Эпидемия ПМ является наиболее острой в странах Юго-Восточной Азии, где распространённость миопии у подростков и молодых взрослых превышает 70 %, а в некоторых популяциях она достигает 90 % среди выпускников школ, причём 10–20 % этих детей страдают миопией высокой степени, которая часто ассоциируется с другими серьёзными болезнями глаз [4–7].

Нормальное зрение определяется как эмметропия — точная координация параметров глаза, таких как осевая длина, кривизна роговицы, толщина хрусталика и глубина передней камеры, при которой положение заднего главного фокуса оптической системы глаза совпадает с сетчаткой. Нарушение этой координации вызывает аномалии рефракции (АР), такие как миопия (близорукость) и гиперметропия (дальнозоркость), которые представляют собой противоположные концы количественной шкалы сферической рефракции. ПМ развивается чаще всего в результате несоответствия между оптической силой глаза (фокусным расстоянием) и его осевой длиной, которое смещает изображение так, что оно находится вне фокуса за пределами сетчатки [2, 8, 9].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что миопия высокой степени является основным фактором риска катаракты, глаукомы, дегенерации жёлтого пятна, отслойки сетчатки и миопической макулопатии [3, 4]. По оценкам ВОЗ, к 2020 г. каждый третий человек на Земле будет близоруким [10]. Развитие рефракции глаз контролируется как экологическими, так и генетическими факторами, причём генетические факторы играют детерминирующую роль в реализации влияния экологических факторов на развитие рефракции [3, 11]. На генетические факторы приходится 60–90 % дисперсии преломления [11], а вклад наследственности в развитие миопии может достигать 98 % [9]. Образ жизни служит основным экологическим фактором развития миопии: имеет значение количество времени, отданного обучению, кропотливой работе и мероприятиям на открытом воздухе. Первые два показателя положительно коррелируют с риском развития миопии, а количество мероприятий вне помещений — отрицательно [2, 6, 9].

Миопию обычно разделяют на физиологическую с низким или умеренным отклонением рефракции и миопию высокой степени (ПМ). Дихотомический уровень между ними установлен при сферическом преломляющем эквиваленте −6 диоптрий. Пациенты с высокой миопией имеют сферическую АР ≥ −6,0 диоптрии и осевую длину ≥ 26,0 мм [2, 7]. Эта классификация предполагает, что физиологическая миопия не имеет дополнительных рисков по сравнению с эмметропией, что неверно. Макулопатия является самым разрушительным осложнением миопии, приводящим к потере зрения из-за атрофии пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и/или субретинальной неоваскуляризации. Отслойка сетчатки — другое осложнение ПМ, вторичной по отношению к истончению и дистрофии периферической сетчатки в результате увеличения осевой длины [2]. Высокая миопия может сопровождаться патологическими изменениями сетчатки и сопутствующими заболеваниями глаз, такими как отслойка сетчатки, катаракта, глаукома, поэтому высокую миопию также называют патологической или дегенеративной миопией [7]. Исследования животных и человека в течение несколько десятилетий показали, что сетчатка играет ведущую роль в регуляции роста глаза, влияя на его реконструкцию посредством обработки изображения и пере-

дачи сигналов в склеру, чтобы компенсировать АР [2]. Визуальные стимулы активируют сигнальный каскад в сетчатке, который проходит через ПЭС и сосудистую оболочку, чтобы направлять ремоделирование склеры глазного яблока [8]. Эти сложные взаимодействия подтверждаются ассоциацией с АР множеством генов, экспрессирующихся в сетчатке [2].

ГЕНЕТИКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ

ПМ представляет собой сложное расстройство рефракции, контролируемое десятками генов [2, 8]. Большинство генетических вариантов, лежащих в основе миопии, характеризуется слабым эффектом и/или низкой частотой, что затрудняет их определение с помощью классических генетических подходов. Идентифицированные гены отвечают за менее чем 10 % от общего числа случаев миопии, что свидетельствует о существовании большого числа ещё неизвестных низкочастотных вариантов и/или вариантов со слабым эффектом [3]. Генетическое исследование рефракции даёт возможность обнаружения ключевых молекул, которые играют важную роль в развитии рефракции и могут служить мишенями для факторов окружающей среды, вызывающих изменение преломления. Генетические изменения этих молекул могут привести непосредственно к АР [12].

Наиболее распространённые типы АР чаще всего наследуются как сложные полигенные признаки, в то время как крайние формы, особенно формы с ранним началом или те, которые сопровождаются другими глазными и/или системными аномалиями, — результат моногенных дефектов [12]. Большинство случаев миопии являются несиндромальными [8], однако высокая миопия часто сопровождается другими нарушениями, такими как синдром Стиклера, синдром Марфана, синдром полной врождённой ночной слепоты (CSNB), синдром глухоты и миопии и др. К глазным или системным заболеваниям, которые всегда сопровождаются высокой миопией, относятся *retinitis pigmentosa* (мутации в генах *RP2* и *RPGR*); врождённая ночная слепота (мутации в генах *NYX*, *CACNA1F*, *GRM6* и *LRIT3*); синдром Стиклера (мутации в генах *COL2A1* и *COL11A1*); синдром Марфана (мутации в гене *FBN1*); синдром Вайля – Маркезани (мутации в генах *ADAMTS10* и *ADAMTS17*); синдром Кноблоха (мутации в гене *COL18A1*); синдром микрокорнеа, миопической хориоретинальной атрофии и телекантуса (мутации в гене *ADAMTS18*); синдром Коэна (мутации в гене *VPS13B*) [12]. Семейные формы высокой миопии наследуются как аутосомно-доминантное (чаще всего), аутосомно-рецессивное или Х-сцепленное моногенное расстройство (табл.) [7].

Традиционные генетические исследования основаны на анализе семей с крайними формами АР (миопия высокой степени). Мутации генов с менделевским типом наследования, таких как *ZNF644* (*zinc finger protein 644 isoform 1*), *LRPAP1* (low density lipoprotein receptor-related protein-associated protein 1), *LEPREL1* (leprecan-like *protein* 1), *CTSH* (cathepsin H), *SCO2* (cytochrome C oxidase assembly protein), *SLC39A5* (solute carrier family 39, zinc transporter, member 5), объясняют только небольшую долю случаев высокой миопии, и патогенез её до сих пор неясен [4].

Ген ***ZNF644*** кодирует транскрипционный фактор, который экспрессируется во всех тканях, включая ткани глаза, предположительно регулирует рост и осевую длину глаза. Миссенс-мутации гена *ZNF644* идентифицированы как причина миопии высокой степени. Все эти мутации затрагивают высококонсервативные сайты. Биологическая функция и механизм действия этого гена в патогенезе высокой миопии неизвестны [7]. Ген ***LEPREL1*** кодирует пролил-3-гидроксилазу 2, которая влияет на структуру коллагенов I (склеры и роговицы) и IV (капсулы хрусталика) и внеклеточного матрикса (ВКМ) этих тканей. Мутации в гене *LEPREL1* приводят к особому фенотипу подвывиха хрусталика, который отличается от других наличием дополнительных особенностей: ювенильного помутнения хрусталика, осевой миопии и предрасположенности к отслойке сетчатки [13]. Ген ***LRPAP1*** кодирует белок LRP1 (lipoprotein receptor-related proteins 1), который влияет на активность цитокина TGF-β1. Дефицит белка LRP1 активирует TGF-β1-зависимый сигнальный путь у пациентов с изолированной высокой миопией и у пациентов с синдромом Марфана, который характеризуется повышенной активностью TGF-β1. Мутации потери функции гена *LRPAP1* приводят к отсутствию функционального белка, некорректному ремоделированию ВКМ в развивающихся глазах, вызывают тяжёлую миопию очень высокой степени в диапазоне от −17D до −32D [13, 14]. Ген ***CTSH*** кодирует цистеинпротеазу, известную как цистеин-катепсин и обладающую эндо- и экзопептидазной активностью. Делеция 4 пар нуклеотидов (c.485_488del) увеличивает осевую длину глаза по неизвестному механизму, вероятно изменяя структуру ВКМ [14].

Таблица / Table

Гены, наиболее достоверно ассоциированные с прогрессирующей миопией в двух и более популяциях
Genes most reliably associated with myopia in two or more populations

Ген (локализация)	Сайт	Полиморфизм ДНК (белок)	Фенотип
Гены предрасположенности к миопии со слабым эффектом			
PRSS56 (2q37.1)	rs1550094	A/T	морфология и осевая длина глаза
BMP3 (4q13.3-q21.23)	rs5022942 rs5022942	A/G G/A	продукция белков внеклеточного матрикса роговицы, морфология и осевая длина глаза
KCNQ5 (6q13)	rs7744813	C/A	функция фоторецепторов колбочек и палочек
LAMA2 (6q22-23)	rs12193446 rs12205363	A/G T/C	структурный белок внеклеточного матрикса склеры, влияет на осевую длину глаза
TJP2/ ZO2 (9q13-q21)	rs11145746	G/A	компонент эпителия роговицы, необходим для правильной сборки эпителиальных структур.
RDH5 (12q13-14)	rs3138142	C/T	цикл превращений родопсина в сетчатке — регенерация светочувствительного компонента фоторецепторов 11-цис-ретиналя
ZIC2 (13q32)	rs4291789	C/G	регулирует развитие ретинальных ганглиев
RASGRF1 (15q25)	rs28412916 rs939658	A/C G/A	экспрессируется в сетчатке, сигнальный белок в развитии нервной ткани и сетчатки
GJD2/Cxc36 (15q14)	rs11073058 rs634990 rs524952	G/T T/C A/T	регулирует рост глаза через взаимодействие ганглиозных и амакриновых клеток, влияет на функцию фоторецепторов и осевую длину
RBFOX1 (16p13)	rs17648524	G/C	развитие нейронов
SHISA6/DNAH9 (17p12)	rs2969180 rs2908972	A/G A/T	осевая длина глаза, функция фоторецепторов
APLP2 (11q23-24)	rs188663068 rs7127037	G/A A/T	модулятор электрофизиологических свойств сетчатки и синаптической трансмиссии глицинергических амакриновых клеток сетчатки
ZMAT4 (8)	rs2137277	A/G	сигнальный белок, регулирует функцию фоторецепторов сетчатки и рост аксонов ретинальных ганглиев
CTNND2 (5p15.2)	rs12716080 rs6885224	нет данных	морфогенез сетчатки, адгезия клеток сетчатки
DLG2 (11)	rs2155413	C/A	нет данных
LRRC4C (11)	rs1381566	T/G	нет данных
ZFHX1B (2q22-q23)	rs13382811	нет данных	регуляция TGF-β-зависимого сигнального пути
VIPR2 (7q36.3)	rs2730220	G/A	активация аденилатциклазы и продукции цАМФ
SNTB1 (8q24.12)	rs7839488 rs4395927	нд нд	уровень холестерина
NYX (Xp11.4)	нет данных нет данных	626G/C 121delG 335T/C 529_530delGCinsAT	синаптическая передача сигнала фоторецепторов
CCDC111 нд	нет данных	265T/G (Y89D)	репликация и репарация повреждений ДНК в клетках глазных тканей
WNT7B (22q13)	rs10453441 rs200329677	A/T Нд	кривизна роговицы и осевая длина глаза
Гены с менделевским типом наследования			
ZNF644 (1p22.2)	rs1713123 rs193167060 rs200221992	1250TA (3'UTR) 3266AG (Y1089C) 1338GA (R446R)	аутосомно-доминантный тип высокой миопии

Продолжение табл.

Ген (локализация)	Сайт	Полиморфизм ДНК (белок)	Фенотип
SCO2 (22q12.33)	нд rs74315511 rs8139305 rs74315510	341GA (R114H) 418GA (Q140K) 776CT (A259V) 157CT (Q53*)	белок-шаперон митохондриальной цитохром-С-оксидазы в сетчатке, пигментном эпителии сетчатки, хориоидее и склере, аутосомно-доминантный тип высокой миопии
LRPAP1 (4p16)	rs786205127 нет данных нет данных	605delA (N202W) 863-864del (I288R) 199delC (G67S)	регуляция синтеза коллагена и структуры внеклеточного матрикса склеры, влияет на осевую длину глаза, аутосомно-рецессивный тип высокой миопии
LEPREL1 (3q28)	нет данных нет данных	1523GT (G508V) 292delC (G100A)	аутосомно-рецессивный тип высокой миопии
SLC39A5 (12q13)	нет данных rs19962458 нет данных	1238GC (G413A) 141CG (Y47*) 911T/C	нарушение сигнального пути BMP/TGF-β и структуры внеклеточного матрикса склеры, аутосомно-доминантный тип высокой миопии
CTSH (15q25.1)	нет данных	c.485–488del (сравни с текстом)	влияет на осевую длину, аутосомно-рецессивный тип высокой миопии

Ген ***SCO2*** кодирует белок гомеостаза меди, влияющий на активность митохондриальной цитохром-С-оксидазы. Нормальный метаболизм меди имеет большое значение для развития рефракции. Дефицит меди обусловливает дегенерацию сетчатки и исчезновение фоторецепторных клеток, повышенную эластичность склеральной стенки, АР и миопию. Продемонстрирован терапевтический эффект добавок меди у пациентов с миопией. Белок SCO2 играет важную роль в росте и развитии глаз, участвует в катализе восстановления кислорода цитохром-С-оксидазой в митохондриальной дыхательной цепи и в метаболизме АТФ. Вследствие дефицита белка SCO2 может повыситься уровень активных форм кислорода и увеличиться окислительное повреждение ДНК, особенно в органах с высокой энергетической потребностью, к которым относится сетчатка. Окислительный стресс может изменить функции сетчатки и, следовательно, качество изображения. Дестабилизация белка SCO2 в результате мутации приводит к истончению сетчатки и развитию высокой миопии — в среднем –11D [15].

Ген ***SLC39A5*** экспрессируется на всех стадиях развития глаз, главным образом в склере и сетчатке. *SLC39A5* кодирует белок ZIP5 — транспортер цинка, необходимого для развития глаз. Белок ZIP5 локализован в мембранах различных клеточных структур. Мутации потери функции в гене *SLC39A5* приводят к отсутствию белка ZIP5, нарушают сигнальный путь BMP/TGF-β (bone morphogenic protein/transforming growth factor-β), вовлечённый в патогенез высокой миопии по механизму, связанному с дефицитом цинка, и влияют на рефракцию предположительно посредством изменения ВКМ склеры [4].

Ген ***APLP2*** (amyloid beta precursor-like protein 2) кодирует белок APLP2 — гомолог белка-предшественника β-амилоида. Низкочастотные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в промоторе и прилегающей к нему 5'-нетранслируемой области гена *APLP2* в исследованиях ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) популяции Великобритании (3819 детей в возрастном диапазоне 8–15 лет; ОНП rs188663068) и CREAM (Consortium for Refractive Error and Myopia) европейских и азиатских популяций (45 758 взрослых; ОНП rs7127037) ассоциированы с АР, снижением контрастной чувствительности и изменением электрофизиологических свойств биполярных и глицинергических амакринных клеток сетчатки, экспрессирующих APLP2. Ген *APLP2*, который вовлечён в синаптическую трансмиссию в ЦНС, гиперэкспрессируется при миопии и подавлен при дальнозоркости. Аллели риска *APLP2* придают восприимчивость к миопии только у детей, ежедневно отдающих много времени чтению, что подтверждает взаимодействие генов и факторов окружающей среды, лежащих в основе близорукости [3, 11].

Исследование генетических основ миопии достигло значительного прогресса благодаря полногеномным ассоциативным исследованиям (genome-wide association studies, GWAS) [16]. Два крупнейших метаанализа GWAS–CREAM с участием 37 382 лиц европейского происхождения и 8376 лиц из азиатских популяций по критерию среднего сферического эквивалента (MSE) [11]

и 23andMe database с участием 45 771 жителя США европейского происхождения по критерию возраста наступления миопии [8] идентифицировали более 50 генов, ассоциированных с миопией. Эти исследования показали замечательное совпадение 13 полиморфизмов и даже величины их влияния в различных популяциях [17]. В обоих исследованиях идентифицирована высокодостоверная ассоциация ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) АР и возраста начала миопии с ОНП в генах *PRSS56* (*protease serine 56)*, *BMP3* (bone morphogenic protein 3), *KCNQ5* (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 5), *LAMA2* (laminin, alpha 2 subunit), *TJP2* (tight junction protein 2)/*ZO2* (zonula occludens proteins 2), *RDH5* (retinol dehydrogenase 5, 11-cis/9-cis), *RGR* (retinal G protein-coupled receptor), *ZIC2* (Zic family member 2), *RASGRF1* (Ras protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1), *GJD2* (gap junction protein delta 2)/Cxc36(connexin 36), *RBFOX1* (RNA binding protein, fox-1) и *SHISA6* (shisa family member 6)/*DNAH9* (dynein, axonemal, heavy chain 9). Однако эти ОНП могут объяснить только 3,4 % ОР [18]. Это означает, что большинство аллелей, влияющих на рефракцию, имеют слабый эффект.

Высокодостоверные ассоциации ОНП в генах ***RDH5*** (rs3138142, $p = 1{,}8 \cdot 10^{-20}$) и ***RGR*** (rs745480, $p = 2{,}5 \cdot 10^{-10}$) с миопией объясняются их участием в цикле превращений родопсина в сетчатке (визуальном цикле сетчатки) — регенерации светочувствительного компонента фоторецепторов 11-цис-ретиналя в ПЭС. Мутации в гене *RDH5* встречаются также у пациентов с гемералопией, редкой формой врождённой ночной слепоты, и прогрессирующей дистрофией колбочек, а мутации в *RGR* — при пигментном ретините [8].

Ген ***RBFOX1*** кодирует один из РНК-связывающих белков, который регулирует альтернативный сплайсинг нескольких нейронных транскриптов, участвующих в развитии и созревании нейронов [2, 8]. Ген ***KCNQ5*** кодирует потенциалзависимый калиевый канал KQT5, экспрессируется в ПЭС и нервных клетках сетчатки, влияет на возбудимость электрически активных клеток и является важным регулятором мембранного потенциала покоя. Канал KQT5 регулирует поток ионов через ПЭС и влияет на функцию фоторецепторов колбочек и палочек. ОНП в сайте rs7744813 гена *KCNQ5* ассоциирован с миопией [8, 9].

По данным GWAS, с миопией высокой степени ассоциированы ОНП в генах ***CTNND2*** (δ-catenin)/*NPRAP* (neural plakophilin-related arm-repeat protein), ***ZFHX1B*** (zinc finger E-box binding homeobox 2), ***VIPR2*** (vasoactive intestinal peptide receptor 2) и ***SNTB1*** (syntrophin beta 1) [12]. Ген *CTNND2* экспрессируется в нервных и нейроэндокринных тканях и кодирует белок клеточной адгезии дельта-катенин. Повышенная экспрессия дельта-катенина нарушает межклеточные связи. Ген *ZFHX1B* кодирует транскрипционный корепрессор, участвующий в регуляции TGF-β-зависимого сигнального пути. Другие члены этого сигнального пути, BMP2 и BMP3, также известны вовлечённостью в контроль рефракции [11]. Гены *VIPR2* и *SNTB1* экспрессируются в сетчатке, хориоидее и ПЭС. Ген *VIPR2* кодирует трансмембранный рецептор, который участвует в активации аденилатциклазы и продукции цАМФ. Ген *SNTB1* кодирует ABCA1-связывающий белок β1-syntrophin. Белок ABCA1 играет важную роль в метаболизме холестерина, и взаимодействие β1-syntrophin/ABCA1 важно для выведения холестерина. Высокий уровень холестерина является основным фактором риска различных заболеваний глаз, таких как окклюзия вены сетчатки, возрастная макулярная дегенерация, открытоугольная глаукома и диабетическая ретинопатия.

ОНП в сайте rs12193446 гена ***LAMA2*** проявляет наиболее сильную ассоциацию с миопией ($p = 1{,}4 \cdot 10^{-45}$). Будучи интегральной частью ВКМ, ламинин играет важнейшую роль в развитии и поддержании различных структур глаза, изменения в составе ВКМ склеры изменяют осевую длину глаза [8].

Праймаза-полимераза PrimPol участвует в репликации ДНК и репарации повреждений ДНК, индуцированных ультрафиолетовым светом. Ген ***CCDC111*** (coiled-coil domain containing 111), кодирующий фермент PrimPol, экспрессируется в клетках роговицы, хориоидеи, склеры, сетчатки и хрусталика. Мутация 265T/G, которая приводит к замене тирозина-89 на аспарагиновую кислоту ($PrimPol^{Y89D}$), идентифицирована у пациентов с семейной и спорадической формами высокой миопии (до −32,15 D). Она нарушает способность фермента связываться с ДНК и дезоксирибонуклеотидами, резко уменьшая и праймазную, и полимеразную активность, снижает жизнеспособность клеток после повреждения ДНК и способствует развитию высокой миопии. Авторы постулировали, что мутация Y89D нарушает глобальную структуру PrimPol, в результате чего клетки проходят клеточный цикл с недореплицированной ДНК, и, следовательно, присутствие

мутантной PrimPol^{Y89D} наносит клетке больше вреда, чем простое отсутствие фермента [5].

Механизмы сигнальной трансдукции в контексте развития ПМ интенсивно исследуется. Ген ***WNT7B*** (wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family member 7B), член известного семейства сигнальных онкогенов, идентифицирован как ген предрасположенности к высокой миопии, вовлечённый в контроль осевой длины глаза и кривизны роговицы. Коннексин-36, кодируемый геном *GJD2*, локализован в синапсах между альфа-ганглиозными клетками, амакринными клетками AII, колбочковыми и фоторецепторными клетками. Межклеточные контакты резко редуцированы у мышей, лишённых *GJD2*. Ген *GJD2* высокодостоверно ассоциирован с ОР и миопией (rs634990, $p = 2{,}21 \cdot 10^{-14}$) [19]. Гены *WNT7B* и *GJD2* координированно регулируют нормальный рост глаза через взаимодействие между ганглиозными и амакринными клетками. Исследование GWAS в японской ($n = 9804$), китайской ($n = 2674$) и европейских ($n = 2690$) популяциях подтвердило ассоциацию гена *GJD2* с миопией и её зависимость от генотипа *WNT7B*. Эффект Т-аллеля риска по сайту rs11073058 в гене *GJD2* на сферический эквивалент был наибольшим на фоне генотипов AT и TT по сайту *WNT7B* rs10453441. Эти данные свидетельствуют о том, что эффекты *WNT7B* проявляются, когда нарушены компенсаторные механизмы глазных структур для контроля ОР, что и приводит к развитию высокой миопии. На это указывает также тот факт, что при экспериментальной миопии экспрессия *WNT7B* подавлена в роговице и активирована в ганглиозных клетках сетчатки [1].

Гены ***ZIC2*** (Zic family member 2) и ***ZMAT4*** (zinc finger, matrin-type 4) регулируют рост нейронов ретинальных ганглиев в процессе развития и функционирования фоторецепторных клеток. Обнаружена ассоциация миопии с ОНП в генах, вовлечённых в развитие нейронов, роль которых в развитии зрения неизвестна: ***KCNMA1*** (potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, alpha member 1, rs6480859); ***LRRC4C*** (leucine rich repeating region containing 4C, rs1381566); ***DLG2*** (discs, large homolog 2, rs2155413) [8].

Мутации в гене ***NYX*** (nyctalopin) приводят к полной врождённой слепоте (congenital stationary night blindness, CSNB1), которая всегда сопровождается высокой миопией. В настоящее время в гене *NYX* известны 59 мутаций, ассоциированных с CSNB1, 4 из них найдены в семьях с миопией высокой степени без CSNB1. Белок nyctalopin участвует в процессе синаптической передачи биохимического сигнала от фоторецепторов к биполярным клеткам в сетчатке глаза. При изолированной высокой миопии редуцирован сигнал колбочек, а при миопии с CSNB1 — сигнал палочек [20].

Интересную закономерность выявил метаанализ ассоциации между генетическими вариантами, миопическими АР и экологическими факторами. Аллели риска проявляют индивидуальную ассоциацию с АР у лиц с высшим образованием (*SHISA6/DNAH9*, rs2969180, $p = 3{,}6 \cdot 10^{-6}$; *GJD2*, rs524952, $p = 1{,}68 \cdot 10^{-5}$; *ZMAT4*, rs2137277, $p = 1{,}68 \cdot 10^{-4}$), в то время как ассоциация этих локусов у лиц со средним образованием недостоверна или находится на пороге значимости. Оценка риска с помощью ассоциированных ОНП продемонстрировала десятикратно более высокий риск миопии у лиц, несущих наибольший генетический груз. Наиболее значимая ассоциация с MSE наблюдалась при сочетании аллелей риска ОНП генов *SHISA6/DNAH9*, *GJD2* и *ZMAT4* ($p = 4{,}40 \cdot 10^{-8}$). Каждая дополнительная копия аллеля риска увеличивает миопию на −0,35 D у высокообразованных людей ($p = 2{,}01 \cdot 10^{-13}$), тогда как в группе менее образованных лиц — только на −0,06 D ($p = 0{,}014$) [21].

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 ОНП в разных этнических популяциях и значительно бóльшую 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 [22].

Для множества локусов несиндромальной миопии высокой степени гены не определены, в том числе для локусов аутосомно-доминантной (18p11.31, 12q, 17q21-q22, 4q22-q27, 2q37.1, 10q21.1, 5p15.33-p15.2, 7p15, 5p15.1 и 13q12.12), аутосомно-рецессивной (14q21-q24) и Х-хромосомной миопии (Xq23-q25). Обнаружено, что локусы 2q37,

4q21, 6q13, 6q22, 8p11, 8q12, 10q21, 13q32, 15q14 и 16p13 ассоциированы с возрастом начала миопии [8] и MSE [10, 12, 22]. Дополнительные локусы картированы на хромосомах 11q24.1, 4q25, 1q41, 22q12, 11p13, 3q26, 4q12, 8p23, 1p36, 12q21-23 [2]. Эти исследования убедительно доказали полигенную природу рефракции и общей миопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 АР 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 [2]. Наборы ОНП, идентифицированных в разных популяциях, совпадают не полностью. Метаанализ GWAS показал, что не все локусы, ассоциированные с рефракцией, ассоциированы также с осевой длиной глаза [12], а гены, ассоциированные с осевой длиной, не обязательно ассоциированы с АР [23]. Это может быть объяснено компенсационными эффектами других биометрических глазных компонентов, таких как кривизна и оптическая сила роговицы [24]. Некоторые ассоциации согласуются с представлениями о том, что сигнальный каскад из сетчатки контролирует ремоделирование склеры и в конечном счёте рост глаза и что ПЭС играет ключевую роль в этом процессе. Ряд ассоциаций указывает на потенциальное значение раннего развития нейронов, особенно роста и топографической организации ганглиозных клеток сетчатки, в развитии миопии [8]. Необходимо дальнейшее изучение молекулярных механизмов, регулирующих экспрессию фенотипа АР, 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.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

А.Н. Куликов, С.В. Чурашов, В.А. Рейтузов — концепция.

В.А. Рейтузов — анализ полученных данных, написание текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miyake M, Yamashiro K, Tabara Y, et al. Identification of myopia-associated WNT7B polymorphisms provides insights into the mechanism underlying the development of myopia. *Nat Commun*. 2015;6:6689. doi: 10.1038/ncomms7689.
2. Stambolian D. Genetic susceptibility and mechanisms for refractive error. *Clin Genet*. 2013;84(2):102-108. doi: 10.1111/cge.12180.
3. Tkatchenko AV, Tkatchenko TV, Guggenheim JA, et al. APLP2 Regulates Refractive Error and Myopia Development in Mice and Humans. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005432. doi: 10.1371/journal.pgen.1005432.
4. Guo H, Jin X, Zhu T, et al. SLC39A5 mutations interfering with the BMP/TGF-beta pathway in non-syndromic high myopia. *J Med Genet*. 2014;51(8):518-525. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102351.
5. Keen BA, Bailey LJ, Jozwiakowski SK, Doherty AJ. Human PrimPol mutation associated with high myopia has a DNA replication defect. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(19):12102-12111. doi: 10.1093/nar/gku879.
6. Lee JH, Jee D, Kwon JW, Lee WK. Prevalence and risk factors for myopia in a rural Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):5466-5471. doi: 10.1167/iovs.13-12478.
7. Xiang X, Wang T, Tong P, et al. New ZNF644 mutations identified in patients with high myopia. *Mol Vis*. 2014;20:939-946.
8. Kiefer AK, Tung JY, Do CB, et al. Genome-wide analysis points to roles for extracellular matrix remodeling, the visual cycle, and neuronal development in myopia. *PLoS Genet*. 2013;9(2):e1003299. doi: 10.1371/journal.pgen.1003299.
9. Simpson CL, Wojciechowski R, Oexle K, et al. Genome-wide meta-analysis of myopia and hyperopia provides evidence for replication of 11 loci. *PLoS One*. 2014;9(9):e107110. doi: 10.1371/journal.pone.0107110.
10. Pizzarello L, Abiose A, Ffytche T, et al. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):615-620. doi: 10.1001/archopht.122.4.615.
11. Verhoeven VJ, Hysi PG, Wojciechowski R, et al. Genome-wide meta-analyses of multiancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. *Nat Genet*. 2013;45(3):314-318. doi: 10.1038/ng.2554.

12. Zhang Q. Genetics of Refraction and Myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:269-279. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.007.
13. Hudson DM, Joeng KS, Werther R, et al. Post-translationally abnormal collagens of prolyl 3-hydroxylase-2 null mice offer a pathobiological mechanism for the high myopia linked to human LEPREL1 mutations. *J Biol Chem*. 2015;290(13):8613-8622. doi: 10.1074/jbc.M114.634915.
14. Aldahmesh MA, Khan AO, Alkuraya H, et al. Mutations in LRPAP1 are associated with severe myopia in humans. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):313-320. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.06.002.
15. Tran-Viet KN, Powell C, Barathi VA, et al. Mutations in SCO2 are associated with autosomal-dominant high-grade myopia. *Am J Hum Genet*. 2013;92(5):820-826. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.005.
16. Hawthorne FA, Young TL. Genetic contributions to myopic refractive error: Insights from human studies and supporting evidence from animal models. *Exp Eye Res*. 2013;114:141-149. doi: 10.1016/j.exer.2012.12.015.
17. Wojciechowski R, Hysi PG. Focusing in on the complex genetics of myopia. *PLoS Genet*. 2013;9(4):e1003442. doi: 10.1371/journal.pgen.1003442.
18. Hysi PG, Wojciechowski R, Rahi JS, Hammond CJ. Genome-wide association studies of refractive error and myopia, lessons learned, and implications for the future. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3344-3351. doi: 10.1167/iovs.14-14149.
19. Solouki AM, Verhoeven VJ, van Duijn CM, et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for refractive errors and myopia at 15q14. *Nat Genet*. 2010;42(10):897-901. doi: 10.1038/ng.663.
20. Zhou L, Li T, Song X, et al. NYX mutations in four families with high myopia with or without CSNB1. *Mol Vis*. 2015;21:213-223.
21. Fan Q, Wojciechowski R, Kamran Ikram M, et al. Education influences the association between genetic variants and refractive error: a meta-analysis of five Singapore studies. *Hum Mol Genet*. 2014;23(2):546-554. doi: 10.1093/hmg/ddt431.
22. Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, et al. 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.
23. Cheng CY, Schache M, Ikram MK, et al. Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):264-277. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.06.016.
24. Gonzalez Blanco F, Sanz Fernandez JC, Munoz Sanz MA. Axial length, corneal radius, and age of myopia onset. *Optom Vis Sci*. 2008;85(2):89-96. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181622602.

Сведения об авторах

Алексей Николаевич Куликов — д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры офтальмологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: alexey.kulikov@mail.ru. SPIN: 6440-7706.

Сергей Викторович Чурашов — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: Churashoff@mail.ru.

Владимир Алексеевич Рейтузов — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: varvar.61@mail.ru.

Information about the authors

Alexey N. Kulikov — MD, PhD, DMedSc, Professor, Head of the Department. Ophthalmology Department. Military Medical Academy of S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia. E-mail: alexey.kulikov@mail.ru. SPIN: 6440-7706.

Sergey V. Churashov — MD, PhD, DMedSc, Assistant Professor, Professor Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: Churashoff@mail.ru.

Vladimir A. Reytuzov — Candidate of Medical Science, Assistant Professor Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: varvar.61@mail.ru.