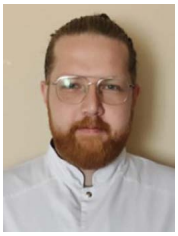
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-666-672

поступила 16.07.21
was received 16.07.21

Немодифицируемые факторы риска развития катаракты



Юсеф Наим Юсеф И.В. Андреева Я.М. Аль-Махдар

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2021;18(3S):666–672**

В обзоре отражены современные данные о немодифицируемых факторах риска развития катаракты, среди которых ведущими являются генетические факторы и возраст. Исследования показывают, что примерно половина ядерной и две трети кортикальной катаракты могут быть обусловлены наследственными факторами. Врожденная катаракта является наследственной в 25 % случаев, из которых 75 % наследуются по аутосомно-доминантному типу. От 30 до 50 % врожденной катаракты вызваны мутациями генов, кодирующих белки в структуре хрусталика. В настоящее время обнаружено 115 генов, связанных с синдромной и несиндромной катарактой. Доказательством генетической теории может служить развитие ядерной катаракты при синдроме Стиклера (СС) — относительно редком мультисистемном заболевании соединительной ткани, наследуемом по аутосомно-доминантному типу. Синдром характеризуется структурными аномалиями в коллагене 2, 9 и 11-го типа и проявляется различными клиническими признаками, включающими аномалии лицевого скелета, поражение органа зрения, опорно-двигательного аппарата и слуховой системы. Офтальмологические осложнения СС представлены совокупностью патологической миопии, отслоения сетчатки, случаями глазной гипертензии, раннего разжижения стекловидного тела и преждевременного развития катаракты. Возраст является основным немодифицируемым фактором риска развития катаракты. Наиболее распространенная форма катаракты — возрастная ядерная, на которую в развивающихся странах приходится от 50 до 90 % от общего количества случаев. С увеличением возраста пациентов отмечается увеличение частоты развития ядерной катаракты (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 12,7). Патогенез возрастной ядерной катаракты связан с окислительным повреждением белков в условиях снижения концентрации глутатиона (GSH) и витамина С в ядре хрусталика. С возрастом создается барьер для продвижения GSH от места его синтеза и регенерации в корковом слое хрусталика в сторону ядра. При исследовании частоты возникновения кортикальной катаракты также прослеживается связь с увеличением возраста пациентов (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 5,96). Многочисленные экспериментальные и морфологические исследования подтверждают аккомодационную теорию развития кортикальной возрастной катаракты. Деформация хрусталика, вызванная силами аккомодации, приводит к неоднородной плотности хрусталика на границе ядра и корковых слоев, увеличению светорассеяния и повреждению волокон хрусталика. Генетическая предрасположенность и возраст — совокупность сложного взаимодействия многих факторов, которые могут способствовать развитию катаракты.

Ключевые слова: катаракта, генетические факторы, возраст, глутатион, аккомодация

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Андреева И.В., Аль-Махдар Я.М. Немодифицируемые факторы риска развития катаракты. *Офтальмология.* 2021;18(3S):666–672. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-666-672

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Non-Modifiable Risk Factors for Cataract Genesis

Yusef Naim Yusef, I.V. Andreeva, Y.M. Al-Mahdar
Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):666–672

The review reflects the current data on unmodified risk factors for cataract development; most prominent are genetic factors and age. Research shows that about half of nuclear and two-thirds of cortical cataracts can be hereditary. Congenital cataracts are hereditary in 25 % of cases, of which 75 % are autosomal dominant. From 30 % to 50 % of congenital cataracts are caused by mutations in genes encoding proteins in the structure of the lens. To date, 115 genes have been identified associated with syndromic and non-syndromic cataracts. Proof of the genetic theory is the development of nuclear cataract in Stickler syndrome (SS), a relatively rare multisystem connective tissue disease inherited in an autosomal dominant manner. The syndrome is characterized by structural abnormalities in collagens of types 2, 9 and 11 and manifests itself in various clinical signs, including the development of facial skeleton anomalies, damage to the vision organ, the musculoskeletal system and the auditory system. Ophthalmic complications of SS are represented by a combination of pathological myopia, retinal detachment, ocular hypertension, early vitreous liquefaction and premature cataract development. Age is the main unmodified risk factor for developing cataracts. The most common form of cataract is age-related nuclear cataract, which in developing countries accounts for 50 % to 90 % of the total number of cases (> 70 versus ≤ 65 years, OR = 12.7). The pathogenesis of age-related nuclear cataract is associated with oxidative damage to proteins under certain conditions: a decrease in the concentration of glutathione (GSH) and vitamin C in the lens nucleus. When examining the frequency of cortical cataract, there was also a relationship with an increase in the age of patients (> 70 years versus ≤ 65 years, OR = 5.96). With age, a barrier is created for the advancement of GSH from the site of its synthesis and regeneration in the cortical layer of the lens towards the nucleus. Numerous experimental and morphological studies confirm the accommodative theory of the development of age-related cortical cataract.

Lens deformations caused by accommodation forces lead to heterogeneity of the lens density at the border of the nucleus and cortical layers, an increase in light scattering and damage to the lens fibers. Genetic predisposition and age are interactions of many complex factors that can contribute to the development of cataracts.

Keywords: cataract, genetic factors, age, glutathione, accommodation

For citation: Yusef Naim Yusef, Andreeva I.V., Al-Mahdar Y.M. Non-Modifiable Risk Factors for Cataract Genesis. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):666–672. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-666-672

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время катаракта стойко лидирует среди причин обратимой слепоты — 17,1 млн случаев. Наибольшего распространения заболевание достигло в Южной Азии, Океании и Юго-Восточной Азии, где катаракта является причиной примерно половины всех случаев слепоты в 2020 году [1]. В Соединенных Штатах Америки хирургическое удаление катаракты — наиболее часто выполняемая офтальмологическая операция, которая обходится системе Medicare США в 3 миллиарда долларов в год [2]. Самая высокая общая заболеваемость катарактой у взрослых была определена в Германии (0,20 на 100 000) [3, 4], в Италии (0,065 на 100 000) [5, 6] и на европейском Севере России (0,039 на 100 000) [7].

С целью всестороннего изучения естественного течения катаракты и возрастной макулярной дегенерации было начато многоцентровое рандомизированное исследование — The Age-Related Eye Disease Study (AREDS), в котором, в частности, оценивается влияние высоких доз выбранных пищевых добавок на частоту и прогрессирование этих двух состояний, а также анализируются причины развития катаракты и возможные пути ее профилактики. В это исследование были включены участники с различными степенями катаракты — от начальной до умеренно выраженной. В начале исследования у пациентов были собраны данные о широком спектре возможных факторов риска катаракты, включая выявленные при выполненных ранее лабораторных и клинических исследованиях. К этим факторам были отнесены уровень образования, курение, диабет, воздействие солнечного света, индекс массы тела, употребление наркотиков, заместительная терапия эстрогенами и диетическое питание с включением различных микроэлементов [8]. Таким образом, были выявлены немодифицируемые (генетические факторы, возраст) и модифицируемые (условия окружающей среды, питание, вредные привычки) факторы риска.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Исследования, проведенные в Великобритании, показывают, что примерно половина ядерной и две трети кортикальной катаракты могут быть обусловлены наследственными факторами [9], при этом доминантные гены вовлечены в процесс развития кортикальной катаракты, а в патогенезе ядерной катаракты имеют значение аддитивные генетические факторы. Эти результаты в целом согласуются с результатами популяционных исследований [10, 11].

Врожденная катаракта представляет собой нарушение прозрачности хрусталика, выявляемое при рождении или вскоре после него. Это одна из основных причин

излечимой слепоты или нарушения зрения у детей [12]. По данным литературы, ее распространенность составляет 1–6 случаев на 10 000 рождений в экономически развитых странах и 5–15 на 10 000 рождений в развивающихся странах [12]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 14 миллионов слепых детей, причиной отсутствия зрения у которых является двусторонняя катаракта, на долю которой приходится более 50 % в структуре причин слепоты [12, 13].

Врожденная катаракта является наследственной в 25 % случаев, из которых 75 % наследуются по аутосомно-доминантному типу [12]. Клиническая и генетическая гетерогенность наиболее хорошо документирована при этом типе наследования катаракты [14]. В настоящее время обнаружено 115 генов, связанных с синдромной и несиндромной катарактой, а 38 генов были идентифицированы как причина заболевания, связанного с развитием катаракты [13, 14].

Исследования показывают, что от 30 до 50 % врожденной катаракты вызваны мутациями генов, кодирующих белки в структуре хрусталика, основу которых составляют растворимые белки-кристаллины (более 90 %), имеющие большое значение для поддержания показателя преломления хрусталика В структуре хрусталика человека были идентифицированы три основных класса «кристаллинов»: α-кристаллин, составляющий 40 %, β-кристаллин — около 35 % и γ-кристаллин — 25 % [12].

Мутации генов, кодирующих кристаллины и коннексины, обнаруживаются при врожденной катаракте, не связанной с генетическими синдромами [14]. Мутации в гене α-кристаллина имеют тенденцию вызывать ядерную, ламеллярную, зонулярную и заднеполярную катаракту [12]. Помимо первичной катаракты, мутация CRYAA связана с развитием микрокорнеа. Для мутаций в генах β-кристаллина обычно характерна фенотипическая изменчивость [14]. Мутации в генах развития, таких как PAX6, FOXE3, PITX3 и MAF, также связаны с катарактой как частью аномалий развития переднего сегмента глаза [14]. Передняя полярная катаракта обычно наблюдается при мутациях PAX6 с аниридией или без нее, тогда как мутации PITX3 преимущественно вызывают заднюю полярную катаракту [14]. В связи с развитием генетически обусловленной катаракты принимаются во внимание сведения о мутациях в генах, среди которых гены, кодирующие факторы транскрипции, аквапорин (Maf), структурный белок бисерной нити, виментин и белки внутренней мембраны хрусталика [14]. Гены, ответственные за основные синдромные катаракты, включают OCRL (синдром Лоу) [14], GALK117q (галактоземия) [14], GLA (болезнь Фабри) и NHS (катарактно-стоматологический синдром Нэнса — Хорана) [14].

Большое клиническое разнообразие врожденной катаракты объясняется тем фактом, что одна и та же генетическая мутация порождает радикально разные фенотипы катаракты в разных семьях. В то же время разные генетические мутации могут вызывать морфологически сходные катаракты, что предполагает наличие дополнительных факторов окружающей среды, которые участвуют в морфологическом разнообразии [12].

Доказательством генетической теории может быть развитие ядерной катаракты при синдроме Стиклера (СС) — относительно редком мультисистемном заболевании соединительной ткани, которое было впервые описано в 1965 году Гуннаром Стиклером. Синдром Стиклера является аутосомно-доминантным наследственным клиническим состоянием, вызванным структурными аномалиями в коллагене 2, 9 и 11-го типа. Синдром проявляется различными клиническими признаками, включающими развитие аномалий лицевого скелета, поражение органа зрения, опорно-двигательного аппарата и слуховой системы. Офтальмологические осложнения синдрома, как правило, прогрессируют и могут привести к слепоте [15, 16]. Они представлены совокупностью патологической миопии, отслоения сетчатки, глазной гипертензии, раннего разжижения стекловидного тела и преждевременного развития катаракты, в том числе ядерной, о чем свидетельствуют проведенные в 1994 году исследования A. Ettl и соавт., выявивших корреляцию между потерей структуры геля стекловидного тела и возникновением ядерной катаракты [17]. В исследовании авторы определили клинические характеристики катаракты у 133 пациентов с синдромом Стиклера. Катаракта разного типа, или афакия, была обнаружена в 115 глазах из 231 исследованных (49,8 %). Наиболее частые и характерные поражения, описываемые как клиновидная и пятнистая катаракта, были выявлены в 40 из 93 глаз с катарактой (43,0 %). Эти характерные помутнения могут служить клиническими маркерами синдрома Стиклера и могут быть использованы при ранней диагностике заболевания [18].

Синдром Стиклера 1-го типа (STL1) — наиболее распространенная форма СС, на которую приходится примерно 80–90 % случаев [16]. STL1 — классический аутосомно-доминантный тип, вызываемый гетерозиготными патогенными вариантами в COL2A1 [16]. В то время как большинство людей с патогенными вариантами COL2A1 будут демонстрировать системные проявления СС, у людей, несущих патогенные варианты в экзоне 2, будет проявляться только глазной фенотип из-за альтернативного сплайсинга гена [16]. Фенотипы с характерными поражениями глаз могут быть вызваны вариантами в гене COL2A1 за пределами экзона 2 [16]. Диагноз СС следует заподозрить у человека с характерными глазными симптомами, даже если отсутствуют системные особенности заболевания [16]. Меньшая доля аутосомно-доминантных случаев синдрома Стиклера вызвана гетерозиготными патогенными вариантами в COL11A1 (синдром Стиклера типа 2 [STL2]) и COL11A2 (отоспондиломегаэпифизальная дисплазия, аутосомно-доминантный вариант [OSMEDA], ранее известный как «неглазной» синдром Стиклера) [16]. При этом типе заболевания COL11A2 экспрессируется в суставах, внутреннем ухе

и черепно-лицевых структурах, но не экспрессируется в глазу [16]. Пациенты с OSMEDA имеют все типичные признаки СС, за исключением глазных осложнений [16]. Двуаллельные патогенные варианты COL9A1, COL9A2 и COL9A3 реже, чем аутосомно-доминантные формы, вызывают рецессивные формы синдрома Стиклера (синдромы Стиклера 4–6 [STL4–6]) [16]. О двуаллельном варианте COL11A1 в случаях аутосомно-рецессивного СС также имеются сообщения, хотя он обычно связан с наличием тяжелой скелетной дисплазии [16]. Биаллельные варианты в генах-кандидатах, таких как LOXL3, ген лизилоксидазы, важный для правильного перекрестного связывания коллагена типа II, и LRP2, ген эндоплазматического трансмембранного рецептора, связанный с фацио-окулоакустико-почечным (FOAR) и синдромом Доннаи — Барроу (DBS), также были зарегистрированы у лиц с СС-подобными фенотипами [16]. В рецессивных случаях семейный анамнез часто отсутствует, а клинические фенотипы могут быть менее различимы, чем фенотипы с STL1 и STL2 [16].

Таким образом, оценка генетических факторов помогает определить характер наследования и выявить связанные с ними синдромы. Генетически обусловленная катаракта составляет от 8 до 29 % всех видов врожденной катаракты, большинство которых являются аутосомно-доминантными по типу наследования [14].

ВОЗРАСТ

Возраст — основной немодифицируемый фактор риска катаракты [19]. Заболевание постепенно прогрессирует, проявляясь сначала в четвертом или пятом десятилетии, обычно не оказывая существенного влияния на зрение до шестого десятилетия жизни. Старение — универсальное явление для всех биологических организмов, которое определяется потерей репродуктивной способности и прогрессирующим ухудшением физической формы. У людей этот процесс также связан с увеличением числа заболеваний. Нынешнее старение населения стало основным бременем общества XXI века, а поиск и открытие новых антивозрастных препаратов, замедляющих этот процесс, остается насущной необходимостью [20].

Наиболее распространенной формой катаракты является возрастная ядерная катаракта, на которую в развивающихся странах приходится от 50 до 90 % от общего количества случаев. Увеличение частоты развития ядерной катаракты (наличие умеренного помутнения ядра хрусталика) в значительной степени связано с увеличением возраста пациентов (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 12,7). При исследовании частоты возникновения кортикальной катаракты (наличие умеренного помутнения коркового слоя хрусталика) также прослеживается связь с увеличением возраста (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 5,96) [8]. Патогенез возрастной ядерной катаракты в значительной степени объясняется хроническим воздействием молекулярного кислорода на хрусталик, что приводит к окислительному повреждению и агрегации белков в ядре хрусталика, рассеянию света и в конечном счете к потере прозрачности хрусталика [21–24]. В нормальных физиологических условиях хрусталик находится в среде с относительно низким содержанием кислорода, с парциальным давлением кислорода <10 мм рт. ст. вокруг него [25]. Низкое содержание кислорода вместе с высокими концентрациями витамина С в водянистой влаге и стекловидном теле, а также [26, 27] высокий уровень глутатиона (Glutathione GSH) [28] и витамина С [26] в самом хрусталике обеспечивают его защиту от окислительного стресса. С возрастом уровень витамина С в хрусталике снижается, однако неизвестно, в какой области хрусталика изначально происходит его истощение [29]. Многочисленными исследованиями доказана связь между развитием ядерной катаракты и окислительным повреждением хрусталика, в связи с этим прием антиоксидантных добавок может рассматриваться как стратегия лечения, замедляющего прогрессирование этого типа катаракты [30, 31]. GSH является основным антиоксидантом хрусталика, который синтезируется и регенерирует в коре хрусталика. В ядре хрусталика с возрастом его концентрация уменьшается [32], что делает белки в этой области восприимчивыми к окислительному повреждению.

В 1998 году M.H. Sweeney и соавт. провели исследование, касающееся диффузии глутатиона в хрусталике человека в зависимости от возраста. Нормальные человеческие хрусталики инкубировали в искусственной водянистой влаге, содержащей 35S-цистеин, который метаболически включался в GSH. После 48-часовой инкубации были проанализированы фосфоресцирующие изображения хрусталиков с целью изучения распределения 35S-цистеина. В молодых хрусталиках он равномерно распределялся во всех слоях. В хрусталиках людей старше 30 лет было обнаружено малое накопление 35S-цистеина в ядре. Четкий зональный характер распределения меченого цистеина был определен в старых хрусталиках, которые имели размеры приблизительно 7,2 мм (диаметр) и 2,8 мм (осевой размер) после 48 часов и даже после 96-часовой инкубации. Таким образом, в старых нормальных хрусталиках имелся барьер для диффузии GSH, которого не было в более молодых хрусталиках. Кроме того, очерченная таким образом внутренняя зона хрусталика имела размеры, совпадавшие с размерами цветной и склеротической зоны, присутствующей в хрусталиках с признаками ядерной катаракты.

Поскольку ядерная катаракта — заболевание пожилых людей, а поддержание концентрации GSH является жизненно важным для сохранения прозрачности хрусталика, авторами было высказано предположение, что с возрастом создается барьер для продвижения GSH от места его синтеза и регенерации в корковом слое хрусталика в сторону ядра [32]. Последующие исследования подтвердили этот факт. При уровне GSH в ядре хрусталика выше 2 мм не наблюдается значительного

окисления белка и его посттрансляционной модификации под воздействием небольших реактивных молекул, таких как аскорбат или продукты деградации УФ-фильтра. Решающее значение для процесса поддержания концентрации антиоксидантов, таких как GSH, имеет плотное соединение метаболически активной «коры» хрусталика с интактным ядром. В среднем возрасте, несмотря на то что корковый слой хрусталика остается жизнеспособным, между ним и ядром возникает барьер, препятствующий потоку небольших молекул. Барьер, а не ядерное уплотнение, может способствовать снижению концентрации GSH в ядре хрусталика в среднем и пожилом возрасте. Этот фактор способствует увеличению времени пребывания и разложению нестабильных по своей природе метаболитов, что приводит к повышенному образованию H_2O_2 в ядре хрусталика. Данное утверждение смещает акцент с теорий катаракты, которые постулируют основную роль оксидантов, образующихся вне хрусталика, в сторону гипотезы, основанной на генерации активных форм кислорода и реактивных молекул внутри самого ядра хрусталика. К сожалению, из-за заметной вариабельности структуры хрусталика у разных видов животных в настоящее время не существует идеальной экспериментальной модели хрусталика для изучения катаракты человека [24].

Предположение о том, что силы аккомодации могут способствовать образованию корковой катаракты, было впервые высказано W. Schoen [33] на лекции в Лейпцигском университете в 1896 году. Эта гипотеза в разные годы обсуждалась Fisher [34], а затем и H. Pau [35]. Angra и соавт. [36] также полагали, что напряжения в коре хрусталика, возникающие в процессе аккомодации, могут привести к нарушению физиологического состояния хрусталика, позволяя факторам окружающей среды, таким как ультрафиолетовое излучение или другие окислительные стрессы, изменять прозрачность хрусталика в этой области.

Увеличение светорассеяния в пограничной зоне между корой и ядром взрослого хрусталика в свое время было зафиксировано K. Fujisawa и соавт. в популяционных эпидемиологических исследованиях, проведенных в трех климатически различных областях Японии. Изменения прозрачности линзы оценивались по интенсивности светорассеяния в тринадцати различных слоях хрусталика, видимых на изображениях, полученных при помощи камеры Шеймпфлюга [37]. Исследования методом конечных элементов моделированной дезактивации, проведенные Belaidi, Pierscionek [38], а также Wang и соавт. [39], продемонстрировали значительные концентрации локальных «стрессовых» деформаций в тех местах хрусталика, в которых обычно возникает кортикальная катаракта. Эти изменения могут первоначально вызвать смещение внутриклеточного белка хрусталика, а в последующем, увеличивая светорассеяние, привести к серьезному повреждению волокон хрусталика.

R. Michael и соавт. продолжили изучение потенциальной связи между кортикальной катарактой и внутренними деформациями хрусталика, вызванными аккомодацией, при помощи предложенных тестов на имитацию аккомодации *ex vivo*. Авторы выявили более высокую распространенность корковой катаракты у эмметропов и гиперметропов, чем у лиц с миопией, что также косвенно подтверждает роль аккомодации как одного из факторов катарактогенеза [40].

В ряде исследований предпринимались попытки изучения общей плотности хрусталика и распределения градиента плотности внутри него с применением различных устройств.

R.F. Fisher [41], вероятно, был первым, кто разработал устройство для крепления передних сегментов глаза и наложения на них заданного радиального растяжения. Устройство было разработано для изменения формы хрусталика человека за счет растягивающих усилий, приложенных к зональным волокнам хрусталика, косвенно, через цилиарное тело. Одновременная серийная фотография и прямое измерение позволили связать изменение формы хрусталика с изменением его оптической силы. Конструкция R.F. Fisher предусматривала радиальное растяжение через восемь «плеч». Подобные устройства были разработаны B.K. Pierscionek [42], A. Glasser, [43] и S.A. Koopmans и соавт. [44]. Усовершенствованные формы устройства для растягивания хрусталика предусматривали также измерение внешней силы, приложенной к образцу [45].

Данные о модуле сдвига жесткости хрусталика, определенные в результате испытаний на вдавливание [46] с использованием процедуры, во время которой деформацию хрусталика вызывали вращением его вокруг полярной оси [47], указывают на то, что в молодом хрусталике ядро менее жесткое (то есть имеет более низкое значение модуля сдвига), чем его корковые слои. Плотность ядра и кортикальных слоев хрусталика увеличивается с возрастом, но плотность ядра увеличивается более быстрыми темпами, чем плотность «коры» хрусталика. Начиная со среднего возраста ядро становится все более жестким, в результате этого в более позднем возрасте формируется резкий градиент жесткости на границе ядро/кора хрусталика. Считается, что повторяющиеся радиальные силы из-за попытки аккомодации будут продолжать воздействовать на хрусталик даже в том возрасте, когда способность к аккомодации будет утрачена. Градиент жесткости на границе ядра и коркового слоя хрусталика, вероятно, усугубляет внутренние напряжения, которые развиваются в экваториальной зоне хрусталика во время попытки аккомодации [48–50], в результате этого в последующем, в более позднем среднем и пожилом возрасте развивается кортикальная катаракта.

Для изучения возможных корреляций между наблюдаемой механической деформацией хрусталика и наличием или отсутствием корковой катаракты

в ряде работ были предложены тесты *ex vivo*, имитирующие дезаккомодацию на старых человеческих хрусталиках [51].

В недавно проведенном исследовании R. Michael и соавт. девять донорских хрусталиков (возраст доноров составил от 33 до 88 лет) были протестированы с использованием специального устройства для радиального растяжения передних сегментов глаза. В семи хрусталиках были обнаружены признаки помутнения корковых слоев. Два других хрусталика без признаков катаракты использовали в качестве контрольных. Фронтальные изображения и изображения в поперечном сечении хрусталиков, полученные при растяжении, облегчили измерения экваториального диаметра и толщины в центральной зоне хрусталика в растянутом и нерастянутом состоянии. Растяжение во всех случаях приводило к увеличению экваториального диаметра хрусталика, в то же время его центральная толщина не претерпевала существенных изменений во время растяжения. В четырех случаях при изучении хрусталиков с признаками кортикальной катаракты наблюдались разрывы на границе ядра в слоях, прилегающих к кортикальным. Разрывы не наблюдались ни в контрольных хрусталиках, ни в трех других хрусталиках с признаками корковой катаракты. Внутренние разрывы хрусталиковых волокон обнаруживались в старых линзах *ex vivo*, подвергнутых имитации дезаккомодации. Эти разрывы происходили на границе ядра и корковых слоев. Очевидно, что в этой зоне с возрастом развивается значительная неоднородность плотности хрусталика. Предполагается, что разрывы хрусталиковых волокон *in vivo* происходят во время аккомодации или попытки аккомодации [52].

Интерпретируя тесты на растяжение хрусталика, можно констатировать, что ядро хрусталика взрослого человека соответствует его описанию в морфологических исследованиях V.L. Taylor и соавт. [53], согласно которым толщина переднего и заднего кортикального слоя хрусталика составляет приблизительно 650 мкм, а экваториальной «коры» — приблизительно 750 мкм. Эти параметры соответствуют расположению диффузионного барьера, обнаруженного M.H. Sweeney, R.J. Truscott [32], а также данным экспериментов по пилингу или гидродиссекции, полученным D.L. Garland и соавт. [54] и R.C. Augusteyn [55]. Однако они значительно отличаются от параметров ядра и кортикальных слоев хрусталика, описанных в Оксфордской клинической классификации, основанной на изображениях Шеймпфлюга, по данным которой размеры ядра хрусталика взрослого человека соответствуют размерам хрусталика при рождении [56].

Таким образом, генетическую предрасположенность и возраст в контексте катарактогенеза можно рассматривать как совокупность сложного взаимодействия многих факторов, которые с течением времени способствуют развитию катаракты. Некоторые из них известны, другие не подтверждены и нуждаются в дальнейшем изучении.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Наим Юсеф — научное редактирование;
Андреева И.В. — написание текста, техническое редактирование:
Аль-Махдар Я.М. — сбор и анализ литературных источников.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health.* 2021 Apr;9(4):e489–e551. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5
2. Salm M., Belsky D., Sloan F.A. Trends in cost of major eye diseases to Medicare, 1991 to 2000. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec;142(6):976–982. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.057. Epub 2006 Sep 7.
3. Krumpaszky H.G., Lüdtke R., Mickler A. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologica.* 1999;213(3):176–182. DOI: 10.1159/000027415
4. Blum M., Kloos C., Müller N. Prevalence of diabetic retinopathy. Check-up program of a public health insurance company in Germany 2002-2004. *Ophthalmologe.* 2007 Jun;104(6):499–500, 502–504. German. DOI: 10.1007/s00347-007-1522-0
5. Cedrone C., Culasso F., Cesareo M. Prevalence and incidence of age-related cataract in a population sample from Priverno, *Italy. Ophthalmic Epidemiol.* 1999 Jun;6(2):95–103. DOI: 10.1076/opep.6.2.95.1562
6. Kocur I., Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol.* 2002 Jul;86(7):716–722. DOI: 10.1136/bjo.86.7.716
7. Prokofyeva E., Wegener A., Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol.* 2013 Aug;91(5):395–405. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x
8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study, AREDS Report No. 5. *Ophthalmology.* 2001 Aug;108(8):1400–1408. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00626-1
9. Hammond C.J., Duncan D.D., Snieder H., de Lange M., West S.K., Spector T.D., Gilbert C.E. The heritability of age-related cortical cataract: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Mar;42(3):601–605.
10. Heiba I.M., Elston R.C., Klein B.E. Genetic etiology of nuclear cataract: evidence for a major gene. *Am J Med Genet.* 1993 Dec 1;47(8):1208–1214. DOI: 10.1002/ajmg.1320470816
11. McCarty C.A., Mukesh B.N., Fu C.L., Taylor H.R. The epidemiology of cataract in Australia. *Am J Ophthalmol.* 1999 Oct;128(4):446–465. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00218-4.
12. Tătaru C.I., Tătaru C.P., Costache A. Congenital cataract — clinical and morphological aspects. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;61(1):105–112. DOI: 10.47162/RJME.61.1.11
13. Berry V., Georgiou M., Fujinami K. Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol.* 2020 Oct;104(10):1331–1337. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315282
14. Medsinge A., Nischal K.K. Pediatric cataract: challenges and future directions. Clin Ophthalmol. 2015 Jan 7;9:77–90. DOI: 10.2147/OPTH.S59009
15. Antunes R.B., Alonso N., Paula R.G. Importance of early diagnosis of Stickler syndrome in newborns. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012 Aug;65(8):1029–1034. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.02.017
16. Boothe M., Morris R., Robin N. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med.* 2020 Aug 27;10(3):105. DOI: 10.3390/jpm10030105
17. Ettl A., Fischer-Klein C., Chemelli A. Proton relaxation times of the vitreous body in hereditary vitreoretinal dystrophy. *Ophthalmologica.* 1994;208(4):195–197. DOI: 10.1159/000310486
18. Seery C.M., Pruett R.C., Liberfarb R.M. Distinctive cataract in the Stickler syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1990 Aug 15;110(2):143–148. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)76982-x
19. World Health Organisation Blindness and Vision Impairment Prevention accessed on 15 September 2020.
20. Hu D., Xie F., Xiao Y. Metformin: A Potential Candidate for Targeting Aging Mechanisms. Aging Dis. 2021 Apr 1;12(2):480–493. DOI: 10.14336/AD.2020.0702
21. Cheng R., Lin B., Lee K.W. Similarity of the yellow chromophores isolated from human cataracts with those from ascorbic acid-modified calf lens proteins: evidence for ascorbic acid glycation during cataract formation. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Jul 27;1537(1):14–26. DOI: 10.1016/s0925-4439(01)00051-5
22. Spector A., Roy D. Disulfide-linked high molecular weight protein associated with human cataract. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978 Jul;75(7):3244–3248. DOI: 10.1073/pnas.75.7.3244
23. Lou M.F. Redox regulation in the lens. Prog Retin Eye Res. 2003 Sep;22(5):657–682. DOI: 10.1016/s1350-9462(03)00050-8
24. Truscott R.J. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res.* 2005 May;80(5):709–725. DOI: 10.1016/j.exer.2004.12.007
25. Siegfried C.J., Shui Y.B. Intraocular Oxygen and Antioxidant Status: New Insights on the Effect of Vitrectomy and Glaucoma Pathogenesis. *Am J Ophthalmol.* 2019 Jul;203:12–25. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.008
26. Senthilkumari S., Talwar B., Dharmalingam K. Polymorphisms in sodium-dependent vitamin C transporter genes and plasma, aqueous humor and lens nucleus

ascorbate concentrations in an ascorbate depleted setting. *Exp Eye Res.* 2014 Jul;124:24–30. DOI: 10.1016/j.exer.2014.04.022
27. Taylor A., Jacques P.F., Nowell T. Vitamin C in human and guinea pig aqueous, lens and plasma in relation to intake. *Curr Eye Res.* 1997 Sep;16(9):857–864. DOI: 10.1076/ceyr.16.9.857.5039. PMID: 9288446
28. Reddy V.N. Glutathione and its function in the lens--an overview. *Exp Eye Res.* 1990 Jun;50(6):771–778. DOI: 10.1016/0014-4835(90)90127-g
29. Tessier F., Moreaux V., Birlouez-Aragon I. Decrease in vitamin C concentration in human lenses during cataract progression. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68(5):309–315.
30. Braakhuis A.J., Donaldson C.I., Lim J.C. Nutritional Strategies to Prevent Lens Cataract: Current Status and Future Strategies. *Nutrients.* 2019 May 27;11(5):1186. DOI: 10.3390/nu11051186
31. Sella R., Afshari N.A. Nutritional effect on age-related cataract formation and progression. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 Jan;30(1):63–69. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000537
32. Sweeney M.H., Truscott R.J. An impediment to glutathione diffusion in older normal human lenses: a possible precondition for nuclear cataract. *Exp Eye Res.* 1998 Nov;67(5):587–595. DOI: 10.1006/exer.1998.0549
33. Schoen W. Die geschichtliche Entwicklung unserer Kenntnis der Staarkrankheit — Antritts-Vorlesung am 26. Oktober 1896 — Universität Leipzig. Leipzig: Verlag von Alfred Langkammer; 1897.
34. Fisher R.F. Human lens fibre transparency and mechanical stress. *Exp Eye Res.* 1973 Jun;16(1):41–49. DOI: 10.1016/0014-4835(73)90235-2
35. Pau H. Cortical and subcapsular cataracts: significance of physical forces. *Ophthalmologica.* 2006;220(1):1–5. DOI: 10.1159/000089267. PMID: 16374041
36. Angra S.K., Adhikari K.P., Dada V.K. Refractive error stress in the etiology of senile cataract. *Indian J Ophthalmol.* 1986 Jan-Feb;34(1):1–5.
37. Fujisawa K., Sasaki K. Changes in light scattering intensity of the transparent lenses of subjects selected from population-based surveys depending on age: analysis through Scheimpflug images. *Ophthalmic Res.* 1995 Mar-Apr;27(2):89–101. DOI: 10.1159/000267604.
38. Belaidi A., Pierscionek B.K. Modeling internal stress distributions in the human lens: can opponent theories coexist? *J Vis.* 2007 Aug 3;7(11):1.1–12. DOI: 10.1167/7.11.1
39. Wang K., Venetsanos D., Wang J. Gradient moduli lens models: how material properties and application of forces can affect deformation and distributions of stress. *Sci Rep.* 2016 Aug 10;6:31171. DOI: 10.1038/srep31171
40. Michael R., Pareja-Aricò L., Rauscher F.G. Cortical Cataract and Refractive Error. *Ophthalmic Res.* 2019;62(3):157–165. DOI: 10.1159/000496865
41. Fisher R.F. The force of contraction of the human ciliary muscle during accommodation. *J Physiol.* 1977 Aug;270(1):51–74. DOI: 10.1113/jphysiol.1977.sp011938
42. Pierscionek B.K. In vitro alteration of human lens curvatures by radial stretching. *Exp Eye Res.* 1993 Nov;57(5):629–635. DOI: 10.1006/exer.1993.1168
43. Glasser A., Campbell M.C. Presbyopia and the optical changes in the human crystalline lens with age. *Vision Res.* 1998 Jan;38(2):209–229. DOI: 10.1016/s0042-6989(97)00102-8
44. Koopmans S.A., Terwee T., Barkhof J. Polymer refilling of presbyopic human lenses in vitro restores the ability to undergo accommodative changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Jan;44(1):250–257. DOI: 10.1167/iovs.02-0256
45. Augusteyn R.C., Mohamed A., Nankivil D. Age-dependence of the optomechanical responses of ex vivo human lenses from India and the USA, and the force required to produce these in a lens stretcher: the similarity to in vivo disaccomodation. *Vision Res.* 2011 Jul 15;51(14):1667–1678. DOI: 10.1016/j.visres.2011.05.009
46. Weeber H.A., Eckert G., Pechhold W., van der Heijde R.G. Stiffness gradient in the crystalline lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Sep;245(9):1357–1366. DOI: 10.1007/s00417-007-0537-1
47. Wilde G.S., Burd H.J., Judge S.J. Shear modulus data for the human lens determined from a spinning lens test. *Exp Eye Res.* 2012 Apr;97(1):36–48. DOI: 10.1016/j.exer.2012.01.011
48. Vrensen G.F. Early cortical lens opacities: a short overview. *Acta Ophthalmol.* 2009 Sep;87(6):602–610. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01674.x
49. Fisher R.F. Senile cataract. A comparative study between lens fibre stress and cuneiform opacity formation. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1970;90:93–109
50. Beebe D.C. The physiology and pathobiology of the lens. In: McManus LM, Mitchell RN, eds. Pathobiology of Human Disease. Cambridge, MA: Academic Press; 2014:2072–2083.
51. Pinilla Cortés L., Burd H.J., Montenegro G.A. Experimental protocols for ex vivo lens stretching tests to investigate the biomechanics of the human accommodation apparatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 May;56(5):2926–2932. DOI: 10.1167/iovs.14-15744.
52. Michael R., D'Antin J.C., Pinilla Cortés L. Deformations and Ruptures in Human Lenses With Cortical Cataract Subjected to Ex Vivo Simulated Accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jan 4;62(1):12. DOI: 10.1167/iovs.62.1.12
53. Taylor V.L., al-Ghoul K.J., Lane C.W. Morphology of the normal human lens. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996 Jun;37(7):1396–1410.
54. Garland D.L., Duglas-Tabor Y., Jimenez-Asensio J. The nucleus of the human lens: demonstration of a highly characteristic protein pattern by two-dimensional electrophoresis and introduction of a new method of lens dissection. *Exp Eye Res.* 1996 Mar;62(3):285–291. DOI: 10.1006/exer.1996.0034
55. Augusteyn R.C. On the growth and internal structure of the human lens. *Exp Eye Res.* 2010 Jun;90(6):643–654. DOI: 10.1016/j.exer.2010.01.013
56. Sparrow J.M., Bron A.J., Brown N.A., Ayliffe W., Hill A.R. The Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System. *Int Ophthalmol.* 1986 Dec;9(4):207–225. DOI: 10.1007/BF00137534

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, директор, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4043-456X

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Андреева Ирина Валентиновна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4907-0902

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Аль-Махдар Ямен Мухи-Альддин
врач-офтальмолог, аспирант
ул. Россолимо 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3038-9075

ABOUT THE AUTHORS:

Research Institute of Eye Diseases
Yusef Naim Yusef
MD, director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4043-456X

Research Institute of Eye Diseases
Andreeva Irina V.
PhD, senior research officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4907-0902

Research Institute of Eye Diseases
Al-Mahdar Yamen M.
postgraduate
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3038-9075