

Роль биохимических маркеров в катарактогенезе. Обзор литературы



Л. Алхарки



А.Г. Матющенко

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):16–22

Прозрачность хрусталика определяется клеточным и субклеточным уровнем его организации. Нарушение размеров хрусталика, однородности формы и правильности расположения волокон приводит к рассеянию света, падающего на хрусталик, в то же время его нормальные прозрачные белки превращаются в мутную, коагулированную, нерастворимую форму, а также подвергаются денатурации. Сохранение прозрачности хрусталика возможно только при его определенном химическом составе, достигаемом строгой сбалансированностью всех звеньев метаболизма. Кроме того, изменение молекулярного состава и конституциональный дисбаланс во ВГЖ часто являются причиной развития патологических процессов в переднем отрезке глаза. Гематофтальмический барьер делает глаз иммунопривилегированным органом. Однако при многих заболеваниях, хирургических вмешательствах, травмах глаза гематофтальмический барьер может быть нарушен, вследствие этого воспалительные эффекторные клетки и молекулы индуцируют каскад реакций, в результате которого происходят необратимые фибротические изменения вещества хрусталика. В связи с этим является необходимым поиск новых достоверных способов определения уровня некоторых биохимических агентов во внутриглазных структурах, а также определение референсных значений для стратегически важных биомаркеров развития катаракты. В настоящем обзоре представлены современные взгляды на дисбаланс биохимических маркеров во влаге передней камеры и хрусталике, способствующий помутнению его вещества.

Ключевые слова: катаракта, хрусталик, биомаркеры, цитокины, внутриглазная жидкость, фаноэмульсификация

Для цитирования: Алхарки Л., Матющенко А.Г. Роль биохимических маркеров в катарактогенезе. Обзор литературы. Офтальмология. 2024;21(1):16–22. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-16-22>

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

Конфликт интересов отсутствует.



The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review

L. Alkharki, A.G. Matyushchenko

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):16–22

Lens transparency is determined by both cellular and subcellular levels of its organization. Abnormalities of its size, uniformity of shape and correct arrangement of the fibers lead to the scattering of light falling on the lens. At the same time, its normal transparent proteins turn into a cloudy, coagulated, insoluble form, and undergo denaturation. Therefore, the preservation of lens transparency is possible only with a certain chemical composition, achieved by a strict balance of all metabolism links. There are many different hypotheses about the disease etiology. It is known that intraocular fluid has a low content of proteins and an increased concentration of chloride-, lactate-, ascorbatanions in its composition, in contrast to blood plasma. It cannot be ruled out that this is due to the selective permeability of the blood-ocular barrier, which consists of non-pigmented epithelial cells of the ciliary body. In addition, the modification of molecular composition and constitutional imbalance in the intraocular fluid often causes of pathological processes development in the anterior segment of the eye. The blood-ocular barrier makes the eye an immune-privileged organ. However, many diseases, surgical interventions and eye injuries can lead to blood-ocular barrier damage. This causes to inflammatory effector cells and molecules inducing a cascade of reactions, which in turn results in irreversible fibrotic changes in the lens substance. In this regard, it becomes necessary to search for new reliable methods of determining the level of certain biochemical agents in intraocular structures, as well as establishing reference values for strategically important biomarkers of cataract development. This review presents modern views on biochemical markers imbalance in the anterior chamber aqueous humor and the lens, which contributes to its substance opacity.

Keywords: cataract, lens, biomarkers, cytokines, intraocular fluid, phacoemulsification

For citation: Alkharki L., Matyushchenko A.G. The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):16–22. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-16-22>

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

There is no conflict of interests.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хрусталик представляет собой оптически прозрачную структуру, расположенную непосредственно позади радужной оболочки и частично скрытую за ней в периферических отделах. Форма, однородность структуры, преломляющая способность хрусталика и способность изменять радиус кривизны своей поверхности за счет механизма аккомодации обеспечивают фокусировку изображения непосредственно в фовеолярной зоне сетчатки. Хрусталик происходит из эктодермальной плакоды, которая формирует хрусталиковый пузырек в результате инвагинации, также хрусталик содержит эпителиальные клетки, формирующие волокна его вещества. По причине воздействия на вещество хрусталика различных эндогенных и экзогенных факторов он теряет свою оптическую прозрачность. Такое патологическое состояние именуется катарактой [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, катаракта является ведущей причиной снижения зрения в мире. В настоящее время около 65 млн жителей планеты имеют нарушения зрительных функций, связанные с помутнением хрусталика различной степени выраженности [3]. В России распространенность данной патологии соответствует приблизительно 1200 человек на 100 тыс. населения [4].

Прозрачность хрусталика определяется клеточным и субклеточным уровнем его организации. Нарушение размеров, однородности формы и правильности расположения волокон приводит к рассеиванию света, падающего на хрусталик. Однако эффект светорассеяния усиливается и в том случае, если высокополимерные крупные молекулы, преимущественно белки, еще более укрупняются вследствие агрегации. При помутнении хрусталика его нормальные прозрачные белки превращаются в мутную, коагулированную, нерастворимую форму, а также подвергаются денатурации. В цитоплазме кортикальных волокон катарактального хрусталика, по данным проникающей и сканирующей электронной микроскопии, отмечается разжижение цитозольного матрикса, фрагментация кортикальных клеток, неупорядоченность мембран, накопление материала липофильной природы глобулярных тел. Однако процессы, приводящие к этому, могут иметь различную природу. Сохранение прозрачности хрусталика возможно только при его определенном химическом составе, достигаемом строгой сбалансированностью всех звеньев метаболизма [5].

С середины XX века учеными всего мира ведутся активные поиски причин возникновения катаракты, связанных, в том числе, с изменением биохимического состава влаги передней камеры глаза [6–9]. Существует

L. Alkharki, A.G. Matyushchenko

Contact information: Matyushchenko Anna G. ag.matyushchenko@gmail.com

The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review

множество различных гипотез об этиологии данного заболевания. Известно, что внутриглазная жидкость (ВГЖ) обладает низким содержанием белков и повышенной концентрацией хлорид-, лактат-, аскорбатанионов в своем составе, в отличие от плазмы крови [10, 11]. Нельзя исключить, что это связано с избирательной проницаемостью иридоцилиарной (гематоцилиарной) части гематоофтальмического барьера. Кроме того, изменение молекулярного состава и конституциональный дисбаланс во ВГЖ часто являются причиной развития патологических процессов в переднем отрезке глаза [12].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ КАТАРАКТОГЕНЕЗА

Помутнения хрусталика, индуцированные нарушениями метаболизма, чаще всего характерны для детского возраста, поскольку в их основе лежит влияние нарушения обмена веществ на повреждение формирующегося хрусталика в пренатальном периоде. Самой частой причиной возникновения катаракты вследствие метаболических нарушений является сахарный диабет (СД) 1-го типа [13]. Недостаток инсулина вызывает избыточное накопление глюкозы не только в крови, но и во влаге передней камеры. В веществе хрусталика, в свою очередь, с участием альдозоредуктазы происходит восстановление глюкозы до сорбита. Дальнейший метаболизм сорбита протекает достаточно медленно, в конечном счете в результате его накопления происходит осмотическое набухание хрусталика [14]. Гликативный стресс способствует aberrантному откладыванию экзогенных или эндогенных конечных продуктов гликирования, что способствует накоплению гликированных белков в стенках сосудов и тканях глаза [15]. Конечные продукты гликирования представляют собой гетерогенную группу соединений, возникающих в результате неферментативной реакции, спонтанной посттрансляционной модификации, в которой карбонильная группа редуцирующих сахаров ковалентно связана с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами [16, 17]. Известно, что повышенная концентрация фруктозы индуцирует окислительный стресс в хрусталике у больных СД, что также может являться предиктором катарактогенеза [18].

Немаловажную роль в метаболизме хрусталика имеет аскорбиновая кислота, которая транспортируется в хрусталик из влаги передней камеры. Аскорбиновая кислота, входящая в состав антиокислительной системы, необходима для некоторых энергопродуцирующих процессов, в частности, переноса водорода. Кроме того, особую значимость имеют никотиновая кислота и некоторые витамины (B_1 , B_2 , A), которые способны влиять на митотическую активность хрусталика. С возрастом уменьшается содержание динуклеотидов, глутатиона, а также аскорбиновой кислоты в веществе хрусталика, что негативно влияет на окислительно-восстановительные процессы и может способствовать развитию различных видов старческой катаракты [19].

ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА ХРУСТАЛИКА ГЛАЗА В КАТАРАКТОГЕНЕЗЕ

Поддержание уникальной тканевой архитектуры хрусталика является необходимым аспектом для сохранения прозрачности хрусталика и для всех физиологических и биохимических процессов внутри его вещества. Поскольку хрусталик представляет собой бессосудистую структуру, пассивной диффузии вряд ли будет достаточно для поддержания поступления питательных веществ к глубоко расположенным волокнам, поэтому в хрусталике существуют селективные транспортные механизмы, позволяющие транспортировать воду, электролиты и питательные вещества в волокна хрусталика и удалять из волокон продукты анаэробного метаболизма [20].

В 1997 г. была описана уникальная система микроциркуляции, которая поддерживает гомеостаз хрусталика и, следовательно, его прозрачность. Согласно этой теории Na^+ с помощью пассивного транспорта распространяется во все отделы хрусталика через внеклеточные пространства, в итоге пересекая клеточные мембраны волокон и перемещаясь из клетки в клетку через специальные щелевые соединения, которые в значительной степени сконцентрированы в экваториальной зоне. Клетки экваториальной зоны содержат высокие концентрации Na^+ - K^+ -АТФазы, которая активно выводит Na^+ из хрусталика и поддерживает высокую внутриклеточную концентрацию K^+ . Вода, в свою очередь, вступая во взаимодействие с Na^+ , транспортирует глюкозу к глубоко расположенным волокнам, где она затем поглощается переносчиком глюкозы — GLUT3 (трансмембранный белок — переносчик глюкозы). Внутриклеточный поток воды осуществляется через основной внутренний белок цитоплазмы (Major Intrinsic Protein — MIP). Суперсемейство MIP включает три подсемейства: аквапорины, акваглицеропорины и S-аквапорины. Аквапорины (aquaporin family (AQP)) являются основными водными каналами в хрусталике [21–23]. Вода вместе с побочными продуктами анаэробного метаболизма глюкозы покидает поверхностные клетки через AQP1. Таким образом, поддержание описанных микроциркуляторных процессов в достаточной степени зависит от функциональной целостности Na^+ - K^+ -АТФ-азы. Помимо Na^+ - K^+ -АТФазы, волокна хрусталика также содержат Ca^{2+} -АТФазу, которая способствует выведению кальция из цитозоля клетки через плазматическую мембрану или субклеточные органеллы [24].

В литературе имеются также данные о влиянии дефицита магния (Mg) на катарактогенез. Дефицит Mg связан с повышенной экспрессией индуцибельного синтеза оксида азота (Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)), изоформы фермента NOS, что приводит к образованию избыточных количеств оксида азота (NO) [25, 26]. В 2007 г. N. Nagai и соавт. обнаружили, что эпителиальные клетки хрусталика человека, культивируемые в среде с дефицитом Mg, имеют в шесть раз более высокую экспрессию

iNOS по сравнению с клетками, культивируемыми в среде, содержащей нормальные концентрации Mg [27]. Имеются сведения, что у пациентов с катарактой наблюдается повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и снижение уровня восстановленного глутатиона. Регуляция метаболизма глутатиона в эритроцитах нуждается в магнии, дефицит которого приводит к снижению уровня глутатиона в крови [28, 29].

Старение хрусталика и начало каскада патологических процессов, приводящих в итоге к развитию катаракты, имеют одно ключевое звено: прогрессирующее разрушение систем репарации окислительного стресса. Это ведет к прооксидантному сдвигу во внутриклеточной среде, а кумулятивное повреждение, индуцированное активными формами кислорода биомолекул клеток хрусталика, обуславливает клеточную дисфункцию и патологические изменения хрусталиковой структуры [30, 31].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕОРИИ ПОМУТНЕНИЯ ХРУСТАЛИКА

Иммунные клетки необходимы как для поддержания, так и для восстановления гомеостаза большинства тканевых структур. Однако хрусталик считается иммунопривилегированной структурой за счет наличия гематоофтальмического барьера и отсутствия собственного сосудистого сплетения. На основании того что хрусталик представляет собой аваскулярную ткань, существовало мнение, что в нем отсутствуют резидентные иммунные клетки, приводящие в конечном счете к помутнению его вещества [32, 33].

Однако в 2021 г. А. Menko и соавт. опубликовали данные, свидетельствующие, что резидентные иммунные клетки являются общей особенностью эпителия хрусталика человека, мыши и курицы. Многие из этих резидентных иммунных клеток также экспрессируют главный комплекс гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex (MHC)). MHC class II обеспечивает антигенпредставляющую способность вызывать адаптивный иммунный ответ. В ходе исследования было установлено, что иммунные клетки мигрируют по цилиарным зонам в экваториальные эпителиоциты хрусталика, локализованные в месте контакта зонул цилиарного тела с капсулой хрусталика. Эти данные свидетельствуют о том, что цилиарное тело, снабженное мощной сосудистой сетью, является источником резидентных иммунных клеток хрусталика. Гематоофтальмический барьер в данном случае представляет собой иммунологический барьер, так как его особенность состоит в избирательной проницаемости для многих микроорганизмов, антигенов и лейкоцитов. Следовательно, хрусталик является пассивно привилегированной структурой.

Авторы исследования также установили, что резидентные иммунные клетки — это предшественниками миофибробластов, которые, вероятно, появляются в ответ на интраоперационное повреждение хрусталика

во время сторонних интраокулярных вмешательств вследствие повреждения гематоофтальмического барьера. Таким образом, они являются специфическими агентами, способствующими фиброзированию вещества хрусталика [34].

Механизмы формирования привилегированности структур глаза зависят от продукции супрессорных молекул, необходимых для поддержания клеточного и молекулярного гомеостаза [35, 36]. Наибольшую значимость среди супрессорных молекул имеют цитокины (интерлейкины). Все цитокины, присутствующие во ВГЖ и хрусталике, делятся на классы по доминантному биологическому действию: провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN γ , MCP-1, MIP-1 β), противовоспалительные (IL-4, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10), факторы, влияющие на рост и дифференцировку лимфоцитов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17), а также факторы роста (G-CSF, GM-CSF) [12, 37–40].

Известно, что уровень интерлейкинового профиля ВГЖ имеет конституциональную вариабельность даже у соматически здоровых людей, что может определять течение и исход хирургического лечения катаракты. Следует отметить, что формирование интраоперационного доступа является вариантом проникающей асептической травмы. Таким образом, можно предположить, что определение предоперационного уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , TNF- α и IL-6, может помочь в прогнозе послеоперационных осложнений [41, 42].

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования уровня цитокинов в периферической крови у пациентов, страдающих СД, и у пациентов без СД. Авторы получили данные о повышении уровня интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в обеих группах, однако у пациентов с СД и катарактой превышение было существенно больше, чем у пациентов, не страдающих СД [43].

По данным Е.А. Созураковой и соавт., в ходе исследования ассоциативных связей между выраженностью проявлений катаракты и частотой послеоперационных осложнений после ее хирургического лечения в зависимости от уровня интерлейкинов во ВГЖ и периферической крови установлено, что в основе нарушений иммунной регуляции преимущественно лежит повышенный синтез TNF- α , дефекты рецепции молекул семейства IL-1, а также дисбаланс в синтезе IL-4 и INF- α [44].

С. Engelbrecht и соавт. определяли уровни EGF, FGF-2, эотаксина, TGF- α , G-CSF, Flt-3L, GM-CSF, фракталина, IFN- α 2, IFN- γ , GRO, IL-10, MMP-3, IL-12p40, MDC, IL-12p70, PDGF-AA, IL-13, PDGF-AB/BB, IL-15, sCD40L, IL-17a, IL-1ra, IL-1a, IL-9, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MMP-1, MIP-1a, MIP-1 β , RANTES, TNF- α , TNF- β , VEGF в слезной жидкости пациентов с различной степенью катаракты и в группе контроля. Авторы не обнаружили существенных различий в количестве

тестируемых молекул в слезной жидкости между пациентами с катарактой и контрольной группой. Для обеих групп был проведен также корреляционный анализ с возрастом. Уровень MMP-1 в слезе имел прямую корреляцию с возрастом как в группе контроля, так и у пациентов с катарактой. Что касается уровня IL-6, то он показал корреляцию с возрастом только в группе больных с катарактой. Кроме того, уровень IL-1 в слезе коррелировал со степенью ядерной катаракты.

Исследователи делают вывод, что естественные процессы старения влекут за собой усиление секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и хемокинов (ИЛ-8, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-4, ГПС-4, эотаксин-3, MIP-1 α , MIP-3 α) и некоторых факторов роста. В совокупности они известны как секреторный фенотип старения (Senescence Associated Secretory Phenotype (SASP)), который приводит к усилению SASP и, как следствие, к связанному с возрастом системному провоспалительному состоянию, которое может поражать различные органы, в том числе и внутриглазные структуры [45].

Существуют данные о значении трансформирующего фактора роста β (TGF β) в индукции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) эпителиальных клеток хрусталика, имеющего стратегически важное значение в фиброзировании задней капсулы хрусталика в первую очередь, а также способствующего развитию помутнений в передних, задних и ядерных слоях нативного хрусталика [46, 47]. Трансформирующий фактор роста β (TGF β) относится к классу наиважнейших факторов, регулирующих рост клеток, миграцию, ЭМП, а также является важным фактором для осуществления инвазии в онкогенезе. TGF- β 2 активирует путь Jagged1/Notch посредством канонической передачи сигналов TGF β /Smad2/3 [48]. В 2017 г. Chen Xiaoyun и соавт. подтвердили эту теорию, опубликовав данные эксперимента *in vitro* и *in vivo*, демонстрирующие, что микро-РНК (miR)-26a и miR-26b, члены семейства miR-26, играют ключевую роль в ЭМП и, как следствие, в развитии фиброза. Они способны ингибировать пролиферацию, миграцию, ЭМП и фиброз хрусталика. Авторы обнаружили, что механизмы анти-ЭМП системы miR-26a и -26b заключаются в непосредственном нацеливании на лигандные белки Jagged-1 и подавлении передачи сигналов Jagged-1/Notch. Кроме того, были представлены данные эксперимента *in vitro* и *in vivo*, подтверждающие, что передача сигналов Jagged-1/Notch активируется в ЭМП через непосредственное влияние TGF- β 2 [49]. Необходимо также сказать о роли микроРНК-34a (miR-34a) в регуляции ЭМП. По данным исследования Han Ruifang и соавт., при TGF- β 2-индуцированном ЭМП уровень экспрессии miR-34a был снижен одномоментно с повышением Notch1 [48].

Диапазон биологического действия цитокинов достаточно велик. Однако роль цитокинов в функции органа

зрения изучена недостаточно. Основная сложность заключается в том, что референсные значения для уровня про- и противовоспалительных цитокинов в структурах глаза не установлены [41, 44].

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В МЕХАНИЗМЕ ПОМУТНЕНИЯ ХРУСТАЛИКА

Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases- MMPs), или матриксины, представляют собой эукариотические энзимы семейства M10 клана метцинкинов. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что MMPs играют ключевую роль в регуляции белков соединительной ткани, а также принимают участие во многих физиологических процессах. Помимо выполнения жизненно важных функций, протеолитические ферменты способны играть ключевую роль в процессах дифференцировки клеток, осуществляя регуляторные функции на уровне посттрансляционной модификации белков [50–54].

Как упоминалось выше, MMP-1 в слезной жидкости имеет четкую корреляционную зависимость от возраста и наличия катаракты [45]. Исследование, проведенное на хрусталиках грызунов, людей и крупного рогатого скота, показало значимость механизма протеолиза, лежащего в основе возникновения катаракты [55–57]. Позднее, в 2005 г. F. Descamps и соавт. подтвердили версию, что протеолиз хрусталика является фактором, способствующим развитию катаракты. В эксперименте *in vitro* и *in vivo* авторам удалось определить способность MMP-9 проникать в вещество хрусталика и расщеплять его кристаллины. Учитывая, что волокнистые ячейки в хрусталике упакованы достаточно плотно, а пространство между ними узкое и извилистое, транспорт желатиназы В по парацеллюлярному пути должен иметь некоторые трудности. Авторы исследования высказали предположение о способности эффекторных молекул лейкоцитов участвовать в преодолении упомянутого барьера [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Архитектоника глаза и биохимический баланс в норме обеспечивают максимальные условия для высококачественного зрения. В свою очередь, хрусталик представляет собой особую ткань, состоящую из эпителиальных клеток, которые образуют монослой по всей поверхности ткани, и волокнистых клеток, составляющих большую часть объема ткани. Волокнистые клетки образуются непрерывно путем дифференцировки эпителиальных клеток, которая включает удлинение клеток, выход из клеточного цикла и условия для синтеза кристаллических белков. Гематоофтальмический барьер делает глаз иммунопривилегированным органом. Однако при многих заболеваниях, хирургических вмешательствах, травмах глаза гематоофтальмический барьер может быть нарушен, вследствие этого воспалительные эффекторные клетки и молекулы индуцируют

каскад реакций, в результате происходят необратимые фибротические изменения вещества хрусталика. В связи с этим становится необходимым поиск новых достоверных способов определения уровня некоторых биохимических агентов во внутриглазных структурах, а также

определение референсных значений для стратегически важных биомаркеров развития катаракты.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Алхarki Л. — научное редактирование;
Матюшенко А.Г. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johns KJ, Feder RS, Hammill BM, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE, eds. Lens and cataract: section 11, basic and clinical science course. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2003.
- Floyd RP. History of cataract surgery. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. Principles and practice of ophthalmology, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders. 2000:1463–1476.
- Khandekar R, Sudhan A, Jain BK. Impact of cataract surgery in reducing visual impairment: a review. Middle East. Afr. J. Ophthalmol. 2015;22(1):80–85. doi: 10.4103/0974-9233.148354.
- Бранчевский СЛ, Малугин БЕ. Распространенность нарушений зрения вследствие катаракты по данным исследования РААБ в Самаре. Офтальмохирургия. 2013;3:82–85
- Branchesky S.L., Malyugin B.E. Prevalence of visual impairment due to cataracts according to the RAAB study in Samara. Ophthalmosurgery. 2013;3:82–85 (In Russ.).
- Чупров АД, Кудрявцева ЮВ. Патология хрусталика: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов. Киров: КГМА, 2007. 81 с.
- Chuprov AD, Kudryavtseva YuV. Pathology of the lens: A textbook for students of medical universities. Kirov: KSMa, 2007. 81 p. (In Russ.).
- Шульпина НВ, Марголис МГ. Старческая катаракта — проблема общемедицинская. Клиническая медицина 1973;51(4):19–21.
- Shul'pina NB, Margolis MG. Senile cataract — a general medical problem. Clinical medicine. 1973;51(4):19–21 (In Russ.).
- Barber GW. Free amino acids in senile cataractous lenses: possible osmotic etiology. Invest Ophthalmol. 1968;7(5):564–583.
- DE RUYTER J. De aetiologie van cataracta senilis in verband met problemen van degeneratie en dood van weefselcellen in het algemeen. II [Etiology of senile cataract in relation to problems of degeneration and death of tissue cells in general. II]. Ned Tijdschr Geneesk. 1954;98(15):1006–1010 (In Holland).
- Barber GW. Human cataractogenesis: a review. Exp Eye Res. 1973;16(2):85–94. doi:10.1016/0014-4835(73)90303-5.
- To CH, Kong CW, Chan CY. The mechanism of aqueous humour formation. Clin Exp Optom. 2002;85(6):335–349. doi: 10.1111/j.1444-0938.2002.tb02384.x
- Chowdhury UR, Madden BJ, Charlesworth MC, Fautsch MP. Proteome Analysis of Human Aqueous Humor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(10):4921–4931. doi: 10.1167/iov.10-5531.
- Фисенко НВ, Труфанов СВ, Аветисов КС, Вторушина ВВ, Суббот АМ. Определение уровня цитокинов во внутриглазной жидкости при эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса и буллезной кератопатии. Вестник офтальмологии. 2021;137(3):13–18.
- Fisenko NV, Trufanov SV, Avetisov KS, Vtorushina VV, Subbot AM. Evaluation of aqueous cytokine levels in eyes with Fuchs endothelial corneal dystrophy and bullous keratopathy. The Russian Annals of Ophthalmology. 2021;137(3):13–18 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202113703113.
- Филиппов ВМ, Петрачков ДВ, Будзинская МВ, Сидамонидзе АЛ. Современные концепции патогенеза диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2021;137(5-2):306–313.
- Filippov VM, Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Sidamonidze AL. Modern concepts of the pathogenesis of diabetic retinopathy. Annales of Ophthalmology. 2021;137(5-2):306–313. doi: 10.17116/oftalma2021137052306.
- Schmitt C, Hockwin O. The mechanisms of cataract formation. J Inher Metab Dis. 1990;13(4):501–508. doi: 10.1007/BF01799507.
- Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase Centennial conference: introduction, history of research on the glyoxalase system and future prospects. Biochem Soc Trans. 2014;42(2):413–418. doi: 10.1042/BST20140014.
- Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. Biochem J. 1999;344 (Pt 1):109–116.
- Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(12):3631–3643. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.036.
- Gul A, Rahman MA, Hasnain SN. Role of fructose concentration on cataractogenesis in senile diabetic and non-diabetic patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247(6):809–814. doi: 10.1007/s00417-008-1027-9.
- Егоров ВВ, Сорокин ЕЛ, Смолякова ГП, Коленко ОВ. Катаракта. Диагностические ошибки при направлении пациентов на хирургическое лечение. Хабаровск: Редакционно-издательский центр ИПКЦЗ, 2020. С. 12–18.
- Egorov VV, Sorokin EL, Smolyakova GP, Kolenko OV. Cataract. Diagnostic errors when referring patients for surgical treatment. Khabarovsk: Editorial and Publishing Center IPKCSZ, 2020. P. 12–18. doi: 10.25276/978-5-94289-028-5.
- Agarwal R, Iezhitsa IN, Agarwal P, Spasov AA. Mechanisms of cataractogenesis in the presence of magnesium deficiency. Magnes Res. 2013;26(1):2–8. doi: 10.1684/mrh.2013.0336.
- Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens. Physiol Rev. 1997;77:21–50.
- Hasler L, Walz T, Tittmann P, Gross H, Kistler J, Engel A. Purified lens major intrinsic protein (MIP) forms highly ordered tetragonal two-dimensional arrays by reconstitution. J Mol Biol. 1998;279:855–864.
- Varadaraj K, Kushmerick C, Baldo GJ, Bassnett S, Shiels A, Mathias RT. The role of MIP in lens fiber cell membrane transport. J Membr Biol. 1999;170:191–203.
- Duncan G, Webb SF, Dawson AP, Bootman MD, Elliott AJ. Calcium regulation in tissue-cultured human and bovine lens epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34:2835–2842.
- Kaliaperumal R, Venkatachalam R, Nagarajan P, Sabapathy SK. Association of Serum Magnesium with Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Cataract. Biol Trace Elem Res. 2021;199(8):2869–2873. doi: 10.1007/s12011-020-02429-9.
- Babizhayev MA, Yegorov YE. Telomere Attrition in Human Lens Epithelial Cells Associated with Oxidative Stress Provide a New Therapeutic Target for the Treatment, Dissolving and Prevention of Cataract with N-Acetylcarnosine Lubricant Eye Drops. Kinetic, Pharmacological and Activity-Dependent Separation of Therapeutic Targeting: Transcorneal Penetration and Delivery of L-Carnosine in the Aqueous Humor and Hormone-Like Hypothalamic Antiaging Effects of the Instilled Ophthalmic Drug Through a Safe Eye Medication Technique. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2016;10(2):82–129. doi: 10.2174/1872211309666150618104657.
- Nagai N, Fukuhata T, Ito Y. Effect of magnesium deficiency on intracellular ATP levels in human lens epithelial cells. Biol Pharm Bull. 2007;30:6–10.
- Kumar BP, Shivakumar K. Depressed antioxidant defense in rat heart in experimental magnesium deficiency. Implications for the pathogenesis of myocardial lesions. Biol Trace Elem Res. 1997;60:139–144.
- Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. J Med Assoc Thai. 2010;93(6):682–693.
- Еричев ВП, Козлова ИВ, Решикова ВС, Алексеев ВН, Левко МА, Замятнин АА, Гудкова ЕЮ, Ковалева НА, Выгодина ВА, Федоркин ОН, Остапенко В, Сенин ИИ, Савченко АЮ, Попоко НА, Скулачев ВП, Скулачев МВ. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой. Национальный журнал Глаукома. 2016;15(1):61–69.
- Erichev VP, Kozlova IV, Reshchikova VS, Alekseev VN, Levko MA, Zamyatnin AJ, Gudkova EYu, Kovaleva NA, Vygodina VA, Fedorkin ON, Ostapenko V, Senin II, Savchenko AYU, Popeko NA, Skulachev VP, Skulachev MV. Efficacy and safety of Visomitin® eye drops, in patients with age-related cataract: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. National Journal glaucoma. 2016;15(1):61–69 (In Russ.).
- Wishart TFL, Flokis M, Shu DY, Das SJ, Lovicu FJ. Hallmarks of lens aging and cataractogenesis. Exp Eye Res. 2021;210:108709. doi: 10.1016/j.exer.2021.108709.
- Walker JL, Menko AS. Immune cells in lens injury repair and fibrosis. Exp Eye Res. 2021;209:108664. doi: 10.1016/j.exer.2021.108664.
- Menko AS, Walker JL, Stepp MA. Fibrosis: Shared Lessons From the Lens and Cornea. Anat Rec (Hoboken). 2020;303(6):1689–1702. doi: 10.1002/ar.24088.
- Menko AS, DeDreu J, Logan CM, Paulson H, Levin AV, Walker JL. Resident immune cells of the avascular lens: Mediators of the injury and fibrotic response of the lens. FASEB J. 2021;35(4):e21341. doi: 10.1096/fj.202002200R.
- Kitachi N, Namba K, Taylor AW. Inducible immune regulation following autoimmune disease in the immune-privileged eye. J Leukoc Biol. 2005 Apr;77(4):496–502. doi: 10.1189/jlb.0204114.
- Avichezer D, Chan CC, Silver PB, Wiggert B, Caspi RR. Residues 1–20 of IRBP and whole IRBP elicit different uveitogenic and immunological responses in interferon gamma deficient mice. Exp Eye Res. 2000 Aug;71(2):111–118. doi: 10.1006/exer.2000.0860.
- Еричев ВП, Петров СЮ, Суббот АМ, Волжанин АВ, Германова ВН, Карлова ЕВ. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. Национальный журнал глаукома. 2017;16(1):87–101.
- Erichev VP, Petrov SYu, Subbot AM, Volzhanin AV, Germanova VN, Karlova EV. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. National Journal glaucoma. 2017;16(1):87–101 (In Russ.).
- Ярилин АА. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999.
- Jarilin AA. Fundamentals of Immunology. Moscow: Medicina; 1999 (In Russ.).
- Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. Annu Rev Immunol. 2000;18:217–242.
- Tayal V, Kalra B. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics—an update. Eur J Pharmacol. 2008;579(1–3):1–12.
- Streilein JW, Cousins SW. Aqueous humor factors and their effect on the immune response in the anterior chamber. Curr Eye Res. 1990;9 Suppl:175–182. doi: 10.3109/02713689008999439.

L. Alkharki, A.G. Matyushchenko

Contact information: Matyushchenko Anna G. ag.matyushchenko@gmail.com

The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review

42. Вит ВВ. Развитие, строение и патология хрусталика. Катаракта. Киев, 2002. С. 24–54.
Vit VV. Development, structure and pathology of the lens. Cataract. Kyiv, 2002. P. 24–54.
43. Hamid S, Gul A, Hamid Q. Relationship of cytokines and AGE products in diabetic and non-diabetic patients with cataract. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016;10(4):507–515.
44. Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Шахматов К.С. Особенности местной и системной иммунной регуляции при катаракте. Медицина в Кузбассе. 2018 год; 17(3): 8–13. Созуракова ЕА, Громакина ЕВ, Шабалдин АВ, Шабалдина ЕВ, Шахматов КС. Особенности локальной и системной иммунной регуляции при катаракте. Медицина в Кузбассе. 2018;17(3):8–13 (In Russ.).
Sozurakova EA, Gromakina EV, Shabaldin AV, Shabaldina EV, Shakhmatov KS. Features of local and systemic immune regulation in cataracts. *Medicine in Kuzbass*. 2018;17(3):8–13 (In Russ.).
45. Engelbrecht C, Sardinha LR, Rizzo LV. Cytokine and Chemokine Concentration in the Tear of Patients with Age-Related Cataract. *Curr Eye Res*. 2020;45(9):1101–1106. doi: 10.1080/02713683.2020.1715445.
46. Lovicu FJ, Shin EH, McAvoy JW. Fibrosis in the lens. Sprouty regulation of TGFβ-signaling prevents lens EMT leading to cataract. *Exp Eye Res*. 2016;142:92–101. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.004.
47. Школярченко НЮ, Юсеф ЮН. Изменения капсульного мешка хрусталика после экстракции катаракты. Вестник офтальмологии. 2005;121(3):40–43.
48. Han R, Hao P, Wang L, Li J, Shui S, Wang Y, Ying M, Liu J, Tang X, Li X. MicroRNA-34a inhibits epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Notch1. *Exp Eye Res*. 2019;185:107684. doi: 10.1016/j.exer.2019.05.024.
49. Chen X, Xiao W, Chen W, Liu X., Wu M., Bo Q., Luo Y., Ye Sh., Cao Y., Liu Y. MicroRNA-26a and -26b inhibit lens fibrosis and cataract by negatively regulating Jagged-1/Notch signaling pathway [published correction appears in *Cell Death Differ*. 2017 Sep 22]. *Cell Death Differ*. 2017;24(8):1431–1442. doi: 10.1038/cdd.2016.152.
50. Клишо ЕВ, Кондакова ИВ, Чойнзонов ЕЛ. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2003;2:63–70.
- Klisho EV, Kondakova IV, Choinzonov EL. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Siberian journal of oncology*. 2003;2:63–70 (In Russ.).
51. Потеряева ОН. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. Обзор литературы. Медицина и образование в Сибири. 2010;5:7.
Poteryaeva ON. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the development of pathological conditions. Literature review. *Medicine and education in Siberia*. 2010;5:7 (In Russ.).
52. Wang H, Keiser JA. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells: role of flt-1. *Circ. Res*. 1998;83(8):832–840.
53. Рогова ЛН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы из роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(2):86–89.
Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18(2):86–89 (In Russ.).
54. Свинаярева ДИ, Чурносоев МИ. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2020;136(4):146–150.
Svinareva DI, Churnosov MI. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Annales of Ophthalmology*. 2020;136(4):146–150 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013604146.
55. David LL, Shearer TR, Shih M. Sequence analysis of lens beta-crystallins suggests involvement of calpain in cataract formation. *J. Biol. Chem*. 1993;268:1937–1940.
56. Shih M, David LL, Lampi KJ, Ma H, Fukuiage C, Azuma M, Shearer TR. Proteolysis by m-calpain enhances in vitro light scattering by crystallins from human and bovine lenses. *Curr Eye Res*. 2001 Jun;22(6):458–469. doi: 10.1076/ceyr.22.6.458.5483.
57. Shestopalov VI, Bassnett S. Development of a macromolecular diffusion pathway in the lens. *J Cell Sci*. 2003 Oct 15;116(Pt 20):4191–4199. doi: 10.1242/jcs.00738.
58. Descamps FJ, Martens E, Proost P, Starckx S, Van den Steen PE, Van Damme J, Opdenakker G. Gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 provokes cataract by cleaving lens betaB1 crystallin. *FASEB J*. 2005 Jan;19(1):29–35. doi: 10.1096/fj.04-1837com.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
глазных болезней им. М.М. Краснова»
Алхарки Лаис
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
глазных болезней им. М.М. Краснова»
Матющенко Анна Георгиевна
младший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Alkharki Laïs
PhD, researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Matyushchenko Anna G.
Research Assistant
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation