

Корнеосклеральная оболочка глаза: анализ структурно-биомеханических особенностей в возрастном аспекте.

Обзор литературы

Е. Н. Иомдина¹С. Ю. Петров²А. А. Антонов²И. А. Новиков²И. А. Пахомова²

¹ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт глазных болезней; Россолимо, 11А,Б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2016; 13 (1): 10–19

Структурно-биомеханические свойства корнеосклеральной оболочки глаза во многом определяют ее анатомо-оптические параметры, опорную и защитную функцию, поэтому изменения, связанные с процессом возрастной перестройки, могут отражаться на состоянии роговицы и склеры, что необходимо учитывать при диагностике заболеваний глаз, особенно, развивающихся в пожилом возрасте. Анализ современной литературы показывает, что возрастные изменения корнеосклеральной оболочки глаза затрагивают все соединительнотканые компоненты экстрацеллюлярного матрикса: фибриллярные белки (коллаген и эластин), а также компоненты межучной субстанции (протеогликаны и гликозаминогликаны). Выявлено, что у лиц пожилого возраста диаметр фибрилл эластических волокон склеры в наружном отделе больше, в то время как в центре плотность фибрилл меньше, чем в молодом возрасте, что свидетельствует о повреждении эластина на молекулярном уровне и дегенерации фибрилл. Возрастные изменения протеогликанов проявляются, прежде всего, в уменьшении гидратации; это ведет к увеличению плотности роговицы и склеры и региональному истончению тканей. Возрастные изменения коллагена выражены в меньшей степени, чем эластина и протеогликанов. Тем не менее, с возрастом в роговице сокращается расстояние между коллагеновыми фибриллами, отмечается их разрушение и появление в задней строме небольших пространств, лишенных коллагена. Наиболее выраженные возрастные дегенеративные изменения коллагена в глубоких слоях стромы роговицы происходят в области лимба, где накапливается коллаген с большей, чем в норме, периодичностью. Исследования последних лет показали, что важнейшим структурным фактором является формирование перекрестных (поперечных) химических связей – внутри- и межмолекулярных сшивках коллагена. Именно этот процесс отвечает за структурную стабильность ткани роговицы и склеры, которая изменяется с возрастом, а также при некоторых заболеваниях глаза, таких как кератоконус и прогрессирующая миопия. Очевидно, необходимы клинические технологии, позволяющие адекватно оценивать биомеханический статус фиброзной оболочки глаза.

Ключевые слова: роговица, склера, фиброзная оболочка, коллаген, эластин, протеогликаны, соединительная ткань, биомеханика, старение.

Формат цитирования: Е. Н. Иомдина, С. Ю. Петров, А. А. Антонов, И. А. Новиков, И. А. Пахомова. Корнеосклеральная оболочка глаза: анализ структурно-биомеханических особенностей в возрастном аспекте. Обзор литературы. Офтальмология. 2016;13 (1):10-19 doi: 10.18008/1816-5095-2016-10-19

Прозрачность финансовой деятельности: Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ: 15-29-03843 и 15-29-03874.

ENGLISH

The Corneoscleral Shell of the Eye: an Age-Related Analysis of Structural Biomechanical Properties. Literature review

E. N. Iomdina¹, S. Yu. Petrov², A. A. Antonov², I. A. Novikov², I. A. Pahomova²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; Sadovaya-Chernogryazskaya str. 14/19, Moscow, Russian Federation, 105062; ² The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo str., Moscow, Russian Federation, 119021.

SUMMARY

Structural biomechanical properties of the ocular corneoscleral shell largely determine its anatomic and optical parameters and its supporting and protective function. Therefore, changes related to age restructuring processes may affect the state of the cornea and the sclera, which should be taken into account in diagnosing eye diseases, especially age-related. According to actual literary data, age-related changes of the corneoscleral shell affecting its biomechanical properties involve all connective tissue components of the extracellular matrix: fibrous proteins (collagen and elastin) and intermediate substance components (proteoglycans and glycosaminoglycans). Aged patients have a larger diameter of elastic fiber fibrils in the external part of the sclera and a lower density of fibrils in the center as compared to young patients, which is an evidence of elastin damage at the molecular level and fibril degeneration. Age-related changes of proteoglycans are primarily manifested in hydration loss, which leads to an increase in corneal and sclera density and regional thinning of tissues. Age-related changes of collagen are less expressed than those of elastin and proteoglycans. Yet, the distance between collagen fibrils in the cornea becomes smaller with age; they are subject to destruction, and small spaces devoid of collagen tend to appear in the posterior stroma. The most pronounced age-related degenerative changes of collagen in the deeper layers of the corneal stroma occur in the limb, which accumulates more cross striated collagen fibrils. Recent years of research have shown that the formation of cross-linked chemical bonds, i.e. intra- and intermolecular cross links of collagen is the most important structural factor. It is this particular process that is responsible for structural stability of the corneal and scleral tissue, which tends to change with age or due to certain eye diseases, such as keratoconus or progressive myopia. Obviously, we need clinical technologies that allow an adequate estimation of the biomechanical state of the fibrous shell of the eye.

Keywords: cornea, sclera, fibrous tunic, collagen, elastin, proteoglycans, connective tissue, biomechanics, morphology, aging.

For citation: E.N. Iomdina, S.Yu. Petrov, A.A. Antonov, I.A. Novikov, I.A. Pahomova. The Corneoscleral Shell of the Eye: an Age-Related Analysis of Structural Biomechanical Properties. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13 (1): 10-19 doi: 10.18008/1816-5095-2016-1-10-19

Financial Disclosure: This work was supported by grants RFBR 15-29-03874 and 15-29-03843.

Ophthalmology in Russia. 2016; 13 (1): 10–19

Как известно, опорную корнеосклеральную (фиброзную) оболочку глаза образуют роговая оболочка и склера, которые представляют собой два сопряженных квазисферических сегмента с различными радиусами кривизны. Их структурные и механические свойства играют решающую роль в поддержании внутренних структур глаза [1]. Силы, воздействующие изнутри оболочки, создаются внутриглазным давлением (ВГД) и, частично, глазным пульсом. Упругость оболочек глаза во взаимодействии с ВГД отвечает за поддержание формы глаза. Физиологическое значение ВГД варьирует, по разным данным, в диапазоне от 6-8 до 19-22 мм рт. ст. [2]. Впрочем, считается, что у лиц молодого и пожилого возраста средний уровень ВГД разный. Кроме того, он зависит от того, бодрствует ли человек или спит, лежит или стоит [3, 4]. Глазной пульс зависит от частоты сердечных сокращений, и его амплитуда варьирует в пределах 1-7 мм рт. ст. [3]. Внешние силы, воздействующие на глазное яблоко, создаются преимущественно сокращением экстраокулярных мышц, прикрепленных к склере и отвечающих за движения глазного яблока в орбите.

Несмотря на то, что и роговица, и склера являются соединительнотканными образованиями, они обладают разными физическими (в частности, оптически и биомеханическими) свойствами.

Роговица

Роговица, благодаря своему регулярному строению, характеризуется прозрачностью и высокой пре-

ломляющей способностью. Прозрачность роговицы обусловлена целым рядом сочетающихся факторов — гладкостью ее внешней поверхности, аваскулярностью и регулярностью взаимного расположения экстрацеллюлярных и клеточных компонентов. Основная часть (90%) роговой оболочки — строма — сформирована параллельно расположенными (на расстоянии 20-40 нм друг от друга) коллагеновыми фибриллами и связующим веществом. Фибриллы, действующие как нагруженные опорные элементы, уложены, в свою очередь, в 200-500 переплетающихся пластин [5, 6]. Тем самым, напряженно-деформированное состояние ткани роговицы определяется, прежде всего, механическими свойствами самих волокнистых структур, их взаиморасположением и особой архитектурой, внутри- и межмолекулярными связями, а также биохимическим составом [7-9].

Кроме того, важную роль в формировании биомеханического статуса роговицы играют ее макропараметры (геометрическая форма и размеры, толщина, радиусы кривизны), характеризующиеся значительными колебаниями в зависимости от пола, возраста, общей преломляющей способности глаза (клинической рефракции) и т.п.

Преломляющая сила роговицы, которая зависит от кривизны передней и задней поверхности, обеспечивает две трети оптической силы глаза. Центральная треть роговицы представляет собой оптическую зону и берет на себя основную преломляющую функ-

цию. На периферии роговица имеет большую толщину и служит рефракционной поверхностью, отвечающей за периферическое зрение [10, 11].

Внешний вертикальный диаметр роговицы в среднем равен 10,6 мм, а горизонтальный — 11,7 мм, ее внутренняя поверхность не является строго сферической. Площадь поверхности составляет в среднем $1,3 \text{ см}^2$ [12]. Толщина роговицы меняется от центра к периферии. Примерно в возрасте 10 лет толщина роговицы в центральной зоне (ЦТР) начинает увеличиваться [13]. Этот процесс продолжается вплоть до совершеннолетия, при этом ЦТР достигает в среднем 550 мкм [14, 15]. Толщина роговицы у лимба выше и составляет порядка 670 мкм. Величина ЦТР, как и уровень ВГД, может меняться в зависимости от времени суток: ночью во время сна она больше примерно на 5% [16], что связывают с уменьшением испарения влаги с поверхности роговицы при закрытых веках. Из-за разницы толщины роговицы в центре и на периферии передняя и задняя поверхность имеют разный радиус кривизны. Используя Шеймпфлюг-камеру, М. Dubbleman и соавт. установили, что средний радиус кривизны передней поверхности роговицы равен 7,87 мм, а задней — 6,40 мм [17]. Индекс асферичности передней и задней поверхности роговицы составляет 0,82 и 0,62, соответственно.

Распределение механических напряжений в роговице во многом определяется соотношением ее биомеханических параметров с соответствующими параметрами сопряженной с роговицей склеральной оболочки глаза. В отличие от роговицы, склера, вследствие хаотического расположения фибрилл и волокон, обладает высокой рассеивающей способностью, препятствующей проникновению боковых потоков света в полость глаза, и характеризуется другими механическими свойствами (см. ниже). Соотношение биомеханических показателей этих опорных оболочек (роговицы и склеры) до сих пор изучено явно недостаточно, хотя информация такого рода в настоящее время необходима офтальмологам для построения адекватной модели, позволяющей, в частности, прогнозировать эффект весьма распространенных рефракционных операций на роговице [18, 19]. Кроме того, изучение патогенеза кератоконуса и прогрессирующей миопии, в развитии которых большую роль играет повышенная растяжимость, соответственно, роговицы и склеры, также требует детальных знаний о биомеханическом взаимодействии этих глазных структур, в том числе, в возрастном аспекте [1].

Склера

Склера составляет 5/6 фиброзной оболочки глаза и соединяется с роговицей у лимба, а ее большая жесткость, по сравнению с роговицей, обеспечивает преобразование усилий экстраокулярных мышц при движениях глазного яблока без изменения его формы.

Форма склеры соответствует форме глазного яблока и отклоняется от сферической при аномалиях рефракции: в сторону сжатого эллипсоида при гиперметропии и вытянутого эллипсоида — при миопии [20]. В верхнем и нижнем квадрантах склера вдаётся в роговицу несколько больше, чем в наружном квадранте, но по внутреннему диаметру, который составляет 11,6 мм, склера является почти округлой [21]. В среднем радиус ее кривизны составляет 11,5 мм, а площадь поверхности — $16,3 \text{ см}^2$. До возраста 4-5 лет ее толщина относительно однородна. По достижении этого возраста склера в области заднего полюса начинает утолщаться, а в области экватора — истончаться по сравнению с остальными отделами. У взрослого человека толщина склеры в области лимба в среднем составляет 500-600 мкм, в области экватора — 400-500 мкм, а в области заднего полюса глаза у зрительного нерва — до 1500 мкм [12]. Те же самые вариации толщины склеры наблюдаются у свиней [22] и обезьян [21]. Что касается возрастных изменений толщины склеры, то в этом вопросе окончательной ясности нет. С одной стороны, в пожилом возрасте, когда общим процессом, характерным для всех разновидностей соединительной ткани, является потеря влаги, толщина склеры должна несколько снижаться, на что есть указания в литературе. С другой стороны, в недавней работе S. Vurgese и соавт. [23] показано, что этот показатель статистически значимо не зависит от возраста. Возможно, такое расхождение связано с тем, что измерение толщины склеры проведено после гистологической обработки энуклеированных глаз (4% формальдегидом и 1% глутаральдегидом). Как известно, такая обработка приводит к некоторому обезвоживанию тканей, что могло повлиять на результаты измерения.

Как уже упоминалось, глазное яблоко можно рассматривать как напряженную упругую замкнутую композитную оболочку (корнеосклеральную (фиброзную капсулу глаза)), заполненную внутриглазной жидкостью (водянистой влагой и стекловидным телом). На эту оболочку действуют ВГД и глазодвигательные мышцы. В нормальных физиологических условиях глаз поддерживает сложившееся динамическое равновесие сил и механических напряжений, сохраняя тем самым свой биомеханический статус (форму, офтальмотонус). В офтальмологической литературе коэффициент (К), связывающий изменение внутриглазного давления (Р) с соответствующим ему изменением объема (V) глазного яблока, и, безусловно, зависящий от механических свойств всей корнеосклеральной оболочки, принято называть коэффициентом ригидности (КР) глаза. Значение этого коэффициента необходимо знать в первую очередь для того, чтобы по данным тонометрии определять величину истинного ВГД, а также для того, чтобы судить о динамике водянистой влаги и кровообращения глаза [24].

Численные значения КР в диапазоне физиологических значений ВГД в здоровых глазах субъектов различного возраста и при некоторых патологических состояниях приводятся, например, в работах В.В. Страхова и Pallikaris I. G. [25, 26]. Так, отмечено закономерное снижение ригидности глаза при возрастной и миопической хориоретинальной дегенерации [27]. Экспериментально установлено наличие выраженной отрицательной корреляции между КР и объемом глаза [28]. Поскольку на величину КР оказывают влияние не только размеры глаза, но и уровень ВГД, а также реакция внутриглазных сосудов и другие факторы [24, 29], достоверно судить по значениям этого показателя о биомеханических свойствах корнеосклеральной капсулы не представляется возможным.

Возрастные изменения структуры корнеосклеральной оболочки

Физиологическая перестройка организма, происходящая на протяжении всей жизни, в том числе, по мере старения, затрагивает и оболочки глаза [30]. Старение роговицы, в частности, заключается как в ее структурных, так и функциональных изменениях, включая снижение преломляющей способности, способности к восстановлению собственных повреждений и возможности защиты внутренних элементов глаза. С возрастом изменяются структура и состав соединительной ткани роговицы и склеры, что, безусловно, отражается на их механических свойствах. Эти изменения касаются размера, организации и распределения основных структурных компонентов — коллагена различных типов, эластина и других белков, а также протеогликанов.

Хорошо известно, что особенности деформационно-прочностных свойств мягких тканей, в первую очередь, обусловлены их строением. Эти ткани содержат свободную и связанную воду, которая оказывает существенное влияние на их упругие параметры [31]; в частности, в роговице и склере содержится 70-80% воды [32, 33]. Кроме того, различные биологические компоненты, входящие в состав мягких тканей, в том числе, клетки, коллагеновые и эластиновые волокна, связующее вещество, имеющие свою ультраструктуру, определяют механические свойства ткани в целом. За исключением свободной и связанной воды, солей и минералов, все компоненты представляют собой макромолекулы, содержащие повторяющиеся субъединицы (например, аминокислоты), которые связаны ковалентными связями. Характерной особенностью склеральной оболочки глаза, в отличие от роговицы, представляющей собой высокоспециализированный вид соединительной ткани, является существенная неоднородность в распределении этих биохимических компонентов [20, 33, 34].

Протеогликаны (ПГ) являются основным компонентом межуточной субстанции роговицы и склеры.

Возрастные изменения ПГ проявляются, прежде всего, в уменьшении гидратации, что ведет к увеличению плотности ткани роговицы и склеры и региональному истончению тканей [35, 36]. По данным С. Brown (1994) за одно десятилетие склера человека теряет в среднем 1% воды, ее дегидратация напрямую коррелирует с прогрессирующим уменьшением содержания гидрофильных сульфатированных гликозаминогликанов [35]. J. Rada и соавт. (2000) установили, что это может быть обусловлено уменьшением содержания декорина и бигликана (ПГ, содержащих дерматансульфат) в склере после четвертого десятилетия жизни [37]. Содержание агрекана (ПГ, содержащего хондроитинсульфат), наоборот, с возрастом не претерпевает существенных изменений. Таким образом, учитывая различное содержание ПГ в склере, возрастные изменения их состава могут выступать в качестве фактора регионарных нарушений биомеханических свойств склеры, которые возникают по мере старения [38].

Относительно изменения состава ПГ в роговице накоплено меньше данных, хотя информация о сжатии пространства между волокнами коллагена в глубоких слоях стромы по мере старения [39] свидетельствует об участии ПГ в этом процессе, как это наблюдается, например, в сухожилии хвоста крысы [40]. Результаты опытов на грызунах свидетельствуют о том, что изменение паттерна экспрессии специфических для роговицы протеогликанов, содержащих хондроитинсульфат и кератинсульфат, является одним из основных механизмов, регулирующих развитие и формирование архитектоники стромы роговицы в неонатальном периоде [41, 42].

Как известно, эластин, составляющий в норме около 2% сухого веса склеры, имеет гидрофобную природу наподобие эластомеров [43, 44]. Он состоит из цепей аминокислот, соединенных через определенные промежутки жесткими химическими связями. С возрастом количество эластиновых фибрилл в склере и их диаметр увеличиваются, достигая максимума к 16-22 годам [38]. Они располагаются в основном во внутренних слоях склеры заднего полюса глаза на границе с сосудистой оболочкой; однако определенное количество этих волокон обнаружено и в средних слоях передне-экваториальной склеры [44, 45]. Важно отметить, что экваториальная область склеры является наиболее бедной по содержанию эластиновых волокон, что делает ее более уязвимой в биомеханическом отношении в случае развития аксиальной миопии [1, 46].

В эластиновых волокнах нормальной склеры и других внутриглазных структур обнаружены компоненты закрученных наподобие каната парных нитей, связанных с соседними компонентами. Такая структура эластина в принципе позволяет волокнам растягиваться до больших упругих деформаций — порядка 200%, обратимо деформироваться при пульсирующих и дру-

гих периодических нагрузках [47]. При механическом растяжении эластина, в отличие от коллагена, проявляются линейные свойства.

Начиная со второй декады жизни и вплоть до 70 лет, содержание эластических волокон в склере человека прогрессивно снижается, причем больше в переднем сегменте. А. Kanaï, Н. Kaufman [38] изучали строение склеры и роговицы людей разного возраста с помощью электронной микроскопии и выяснили, что у лиц пожилого возраста диаметр фибрилл эластических волокон склеры в наружном отделе больше, в то время как в центре плотность фибрилл меньше. Это свидетельствует о повреждении эластина на молекулярном уровне и дегенерации фибрилл.

Следует отметить, что этот процесс отражает неуклонное уменьшение эластичности склеры, которое начинается в возрасте 12-13 лет, что также согласуется с клиническими наблюдениями Р. Watson (2004), свидетельствующими о различном ответе склеры на инцизионную хирургию переднего отрезка глаза у пациентов молодого и пожилого возраста [36]. После 70 лет численность эластических волокон продолжает сокращаться, но зона потерь ограничивается экватором, т.е. той зоной, где эластических волокон уже мало [44]. Данные наблюдения породили продолжительные дискуссии о потенциальной вовлеченности возрастного уменьшения числа эластических волокон в развитие аксиальной миопии у лиц пожилого возраста [46]. Эту идею подтверждают последние данные о корреляции миопии с патологией эластических волокон, например, при синдроме Марфана [47]. Последние данные свидетельствуют о прогрессирующих нарушениях структуры эластических волокон склеры и при другой глазной патологии, наблюдающейся в основном у пожилых людей при глаукомном поражении [48].

Нормальная склера человека сформирована преимущественно коллагеном 1-го типа, составляющим по разным данным от 70 до 90% ее сухого веса [20, 33, 49]. Этот основной белок соединительной ткани синтезируется фибробластами и имеет различные структурные формы. Известной особенностью коллагена является его способность к формированию спирали на всех уровнях организации, от спиральной полипептидной цепи до спиральных волокон в коллагеновом пучке. С точки зрения биомеханики, такая структура ограничивает скольжение элементов друг относительно друга при растяжении и оптимальным образом осуществляет опорную функцию соединительной ткани, испытывающей большие механические нагрузки [50]. Молекулы элементарной субъединицы коллагена — тропоколлагена — соединяются «головой» и «хвостом», формируя коллагеновые фибриллы, диаметр которых в склере экваториального и заднего отдела варьирует от 44 до 300 нм, при этом более тонкие фибриллы чаще определяются во внутренних слоях склеры [51]. Широ-

кий диапазон колебаний диаметра фибрилл склеры позволяет отнести их к долгоживущим, что отличает эту ткань от других видов соединительной ткани организма [52, 53]. Из пучков фибрилл формируются волокна, характеризующиеся волнистой структурой. Вероятно, по этой причине связь между напряжением и деформацией при их растяжении обычно носит нелинейный характер и описывается вязко-упругой моделью [1]. Коллагеновые волокна в норме обладают сравнительно высокой прочностью при растяжении — 50-100 МПа — и высоким модулем упругости — около 100 МПа [54].

Возрастные изменения композиционного коллагена выражены в меньшей степени по сравнению с эластином и протеогликанами. F. Keeley [49] сравнил биохимический состав склеры подростков и взрослых и не нашел существенных отличий в содержании коллагена в зависимости как от возраста, так и от локализации (передний/задний сегмент склеры). Показано, что в процессе взросления в роговице и склере кроликов [55], коров [56] и человека [57] имеет место относительный избыток некоторых типов коллагена. Так, у новорожденных особей и индивидуумов склера и роговица содержат много коллагена III типа, в то время как у взрослых он практически отсутствует. Биомеханическая прочность оболочек взрослого глаза обусловлена наличием коллагена I типа, формирующего в строме стабильную сеть из фибрилл. В норме у взрослых индивидуумов коллаген этого типа составляет порядка 60% всего коллагена роговицы [58] и более 95% коллагена склеры [49]. Пока неизвестно, с какой скоростью происходит биологический оборот (турновер) коллагена I типа в склере и роговице человека, хотя установлено, что в других тканях период его полураспада в состоянии покоя варьирует в диапазоне от 45 до 244 дней [59]. Результаты опытов на мышах свидетельствуют о том, что с возрастом скорость биологического оборота коллагена падает, причем в случае коллагена I типа этот процесс носит более выраженный характер [60].

По мере старения склера желтеет, что обусловлено отложением липидов между коллагеновыми волокнами [61]. Процесс захватывает и периферию роговицы, следствием этого становится появление у лиц пожилого возраста старческой дуги (arcus senilis) в виде перилимбального кольца. Кроме того, и в роговице, и в склере увеличивается содержание кальция, поэтому в склере вблизи места прикрепления горизонтальной прямой мышцы откладываются сенильные бляшки из разрушенных коллагеновых волокон [62].

С возрастом в роговице сокращается расстояние между коллагеновыми фибриллами, что подтверждают данные N. Malik и соавт. [39], кроме того, отмечается разрушение коллагеновых фибрилл и появление в задней строме небольших пространств, лишенных коллагена. Наиболее выраженные возрастные дегенератив-

ные изменения коллагена в глубоких слоях стромы роговицы происходят в области лимба, где накапливается коллаген с большей, чем в норме, периодичностью (> 70 нм), а фибриллы характеризуются более высокой взаимосвязью при окраске осмием [63]. Получены данные о наличии в строме роговицы человека так называемого, коллагена с длинными промежутками (периодичность более 100 нм), что ассоциировано с возрастными изменениями, происходящими в тканях [64], хотя функциональная значимость коллагена этой разновидности остается неясной.

Достоверные данные об изменении ориентации коллагена в склере и роговице человека на фоне старения малочисленны. D. Yan и соавт. (2011) использовали метод светорассеяния, чтобы выяснить, каким является процентное соотношение пучков коллагеновых волокон в склере, ориентированных вдоль экватора и в меридиональном направлении, и установил, что по мере старения никаких значимых изменений не происходит [65]. Исследование проведено на трупных глазах лиц, принадлежащих к европеоидной расе, и афроамериканцев трех возрастных групп (<30 , $30-60$, >60 лет). Впрочем, следует отметить, что исследованию подвергали небольшой участок склеры височного отдела площадью 1 см^2 . Результаты математического моделирования, основанного на характере сдвига задних слоев склеры под действием изменяемого ВГД, свидетельствуют об отсутствии статистически достоверных различий в преимущественной ориентации коллагеновых волокон склеры у особей обезьян молодого ($\sim 1,5$ года) и пожилого (~ 23 лет) возраста [66]. По данным опытов на мышах [67] и цыплятах [68] с рассеиванием рентгеновского излучения, у молодых особей формирование лимбального коллагенового кольца продолжается и в период постнатального развития.

В постнатальном периоде также изменяется и диаметр коллагеновых фибрилл. Так, N. McBrien и соавт. изучали задний отдел склеры глаза развивающихся особей тупайи посредством электронной микроскопии [69]. Было установлено, что при рождении транссклеральные фибриллы имеют минимальный градиент диаметра, но по мере взросления он увеличивается, причем больше в наружном отделе склеры по сравнению с внутренним. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что увеличение градиента диаметра транссклеральных фибрилл после завершения развития склеры обусловлено необходимостью противостоять действующей изнутри силе, опосредованной ВГД [70]. По мере старения размер фибрилл продолжает меняться. A. Daxer, используя метод малоуглового рентгеновского рассеяния, определял средний по всей толщине склеры радиус коллагеновых фибрилл как функцию времени [71]. Выяснилось, что он увеличивается с $15,4$ нм (у лиц моложе 65 лет) до $16,1$ нм (у лиц старше 65 лет). Эти изменения коррелировали с пропорци-

онально небольшим, но все же статистически достоверным расширением межмолекулярных промежутков в молекулах коллагена (с $1,50$ нм до $1,52$ нм в тех же самых возрастных группах), что соотносится с данными, полученными ранее N. Malik и соавт. (1992). Согласно этим данным средняя площадь поперечного сечения каждой молекулы коллагена роговицы и склеры человека с рождения и до 90 лет увеличивается на 14 и 20% , соответственно [39]. В совокупности все вышеизложенное позволяет предположить, что возрастное утолщение коллагеновых фибрилл обусловлено как увеличением количества молекул коллагена на одну фибриллу, так и расширением межмолекулярных промежутков. Последнее, по-видимому, происходит вследствие активации процессов кроссликинга.

Существенным фактором, регулирующим состояние и механические свойства соединительной ткани, является формирование поперечных связей: водородных, ионных и ковалентных [72]. Это межмолекулярное связывание осуществляется в основном альдегид-содержащими аминокислотными группами полипептидной цепи коллагена, обуславливающими упаковку его мономеров в полимер (фибриллу). Уровень поперечного связывания определяет упругие свойства соединительнотканых образований в онтогенезе; этот процесс интенсифицируется с возрастом [51, 72]. Обнаружено, что в роговице с возрастом растет уровень поперечного связывания коллагена, по-видимому, за счет процессов гликации [39, 73]. Возможно, по этой же причине ползучесть склеры у взрослых людей заметно ниже, чем у детей [1]. Считается, что именно кроссликинг коллагена служит ключевым фактором, способствующим возрастному повышению жесткости роговицы и склеры [53]. Стабилизация коллагеновых фибрилл в незрелой роговично-склеральной ткани осуществляется за счет образования бивалентных кетоиминных и альдиминовых межмолекулярных перекрестных сшивок «голова-хвост» между соседними N- и C-концевыми остатками лизина, которые в процессе взросления дополняются поливалентными поперечными межфиламентными сшивками с повышенной стабильностью. Этот процесс опосредован ферментом лизилоксидазой. По мере старения зрелого глаза интенсивность оборота роговично-склерального коллагена замедляется, что способствует накоплению внутри- и межфиламентных перекрестных сшивок. N. Malik и соавт. продемонстрировали, что по мере старения в роговице и склере человека имеет место усиление гликирования и накопление его конечных продуктов, что свидетельствует о неферментном перекрестном связывании [39, 73]. Процесс старения сопровождается упомянутым выше расширением межмолекулярных промежутков в молекулах коллагена. Эти данные согласуются с результатами F. Keeley и соавт., которые выявили существенное возрастное повышение интенсивности гликирования и ферментативной устойчивости склеры человека [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурно-биомеханические изменения корнеосклеральной оболочки глаза, связанные с процессом возрастной перестройки, затрагивают все соединительнотканые компоненты, в первую очередь, фибриллярные белки (коллаген и эластин), а также компоненты межуточной субстанции (протеогликианы и гликозаминогликаны). Особую роль в этом процессе играют перекрестные связи — внутри- и межмолекулярные (сшивки) коллагена. Эти изменения отражаются на функциональном состоянии роговицы и склеры, что необходимо учитывать при диагностике забо-

леваний глаза, особенно развивающихся в пожилом возрасте. Очевидно, необходимы технологии, позволяющие адекватно оценивать биомеханический статус фиброзной оболочки глаза. Возможности, появившиеся в этом отношении в последнее десятилетие, будут представлены во второй части настоящего обзора.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ: 15-29-03843 и 15-29-03874.

поступила 20.10.15 / received 20.10.15

ЛИТЕРАТУРА

- Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реальное время; 2015.
- Eysteinsso T., Jonasson F., Sasaki H., Arnarsson A., et al. Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques: Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80 (1):11-15.
- Kaufmann C., Bachmann L.M., Robert Y.C., Thiel M.A. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol*. 2006;124 (8):1104-1108.
- Liu J.H., Kripke D.F., Twa M.D., Hoffman R.E., et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40 (12):2912-2917.
- Buzard K.A. Introduction to biomechanics of the cornea. *Refract Corneal Surg*. 1992;8 (2): 127-138.
- D.M. M. The cornea and the sclera. In: Davson Y, ed *The Eye: Vegetative Physiology and Biochemistry*. Orlando, Florida: Academic Press; 1984. p. 1-58.
- Boote C., Dennis S., Huang Y., Quantock A.J., Meek K.M. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol*. 2005;149 (1):1-6.
- Borcherding M.S., Blacik L.J., Sittig R.A., Bizzell J.W., Breen M., Weinstein H.G. Proteoglycans and collagen fibre organization in human corneoscleral tissue. *Exp Eye Res*. 1975;21 (1):59-70.
- Komai Y., Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32 (8):2244-2258.
- Olsen T. On the calculation of power from curvature of the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1986;70 (2):152-154.
- Shimmyo M., Orloff P.N. Corneal thickness and axial length. *Am J Ophthalmol*. 2005;139 (3):553-554.
- Olsen T.W., Aaberg S.Y., Geroski D.H., Edelhauser H.F. Human sclera: thickness and surface area. *Am J Ophthalmol*. 1998;125 (2):237-241.
- Haider K.M., Mickler C., Oliver D., Moya F.J., Cruz O.A., Davitt B.V. Age and racial variation in central corneal thickness of preschool and school-aged children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45 (4):227-233.
- Aghaie E., Choe J.E., Lin S., Stamper R.L. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*. 2004;111 (12):2211-2219.
- Chen M.J., Liu Y.T., Tsai C.C., Chen Y.C., Chou C.K., Lee S.M. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length. *J Chin Med Assoc*. 2009;72 (3):133-137.
- Harper C.L., Boulton M.E., Bennett D., Marcyniuk B., et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 1996;80 (12):1068-1072.
- Dubbelman M., Weeber H.A., van der Heijde R.G., Volker-Dieben H.J. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80 (4):379-383.
- Katsube N., Wang R., Okuma E., Roberts C. Biomechanical response of the cornea to phototherapeutic keratectomy when treated as a fluid-filled porous material. *J Refract Surg*. 2002;18 (5):593-597.
- Roberts C. Biomechanics of the cornea and wavefront-guided laser refractive surgery. *J Refract Surg*. 2002;18 (5):589-592.
- Аветисов Э.С. Близорукость. Москва: Медицина; 1999.
- Doughty M.J., Jones S. An assessment of regional differences in corneal thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. *Optometry*. 2007;78 (4):181-190.
- Olsen T.W., Sanderson S., Feng X., Hubbard W.C. Porcine sclera: thickness and surface area. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43 (8):2529-2532.
- Vurgese S., Panda-Jonas S., Jonas J.B. Scleral thickness in human eyes. *PLoS One*. 2012;7 (1):e29692.
- Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. Москва: Наука; 1974.
- Страхов В.В., Алексеев В.В. Динамическая ригидометрия. Вестник Офтальмологии. 1995;1:18-20.
- Pallikaris I.G., Kymionis G.D., Ginis H.S., Kounis G.A., Tsilimbaris M.K. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46 (2):409-414.
- Friedman E., Ivry M., Ebert E., Glynn R., Gragoudas E., Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989;96 (1):104-108.
- Акпатров А.И., Кустов В.Н. О зависимости между коэффициентом ригидности и объемом глаза. Вестник офтальмологии. 1978;6:15-17.
- Пинтер Л.А. Активный и пассивный компоненты ригидности глаза. Вестник Офтальмологии. 1978;3:9-10.
- Faragher R.G., Mulholland B., Tuft S.J., Sandeman S., Khaw P.T. Aging and the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1997;81 (10):814-817.
- Сарвазян А.П., Лырчиков А.Г. Связь объемно-упругих свойств мягких биологических тканей с содержанием воды, белка и жира. В кн: Медицинская биомеханика. Рига. p. 75-77.
- Dische Z. Biochemistry of connective tissue of the vertebrate eye. *Int Rev Connect Tissue Res*. 1970;5:209-279.
- Vo T.D., Blumenfeld O.O., Coleman D.J. The biochemical composition of the human sclera and its relationship to the pathogenesis of degenerative myopia. *Proc of 3rd Intern Conference on Myopia*. 1987. p. 206-214.
- Иомдина Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции. В кн: С.Э. Аветисов, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшинова «Зрительные функции и их коррекция у детей». Москва: Медицина; 2006. p. 163-183.
- Brown C.T., Vural M., Johnson M., Trinkaus-Randall V. Age-related changes of scleral hydration and sulfated glycosaminoglycans. *Mech Ageing Dev*. 1994;77 (2):97-107.
- Watson P.G., Young R.D. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res*. 2004;78 (3):609-623.
- Rada J.A., Achen V.R., Penugonda S., Schmidt R.W., Mount B.A. Proteoglycan composition in the human sclera during growth and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41 (7):1639-1648.
- Kanai A., Kaufman H.E. Electron microscopic studies of corneal stroma: aging changes of collagen fibers. *Ann Ophthalmol*. 1973;5 (3):285-287 passim.
- Malik N.S., Moss S.J., Ahmed N., Furth A.J., Wall R.S., Meek K.M. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1138 (3):222-228.
- Scott J.E., Orford C.R., Hughes E.W. Proteoglycan-collagen arrangements in developing rat tail tendon. An electron microscopical and biochemical investigation. *Biochim J*. 1981;195 (3): 573-581.
- Chakravarti S., Zhang G., Chervoneva I., Roberts L., Birk D.E. Collagen fibril assembly during postnatal development and dysfunctional regulation in the lumi-

- can-deficient murine cornea. *Dev Dyn*. 2006;235 (9):2493-2506.
42. Koga T., Inatani M., Hirata A., Inomata Y., et al. Expression of a chondroitin sulfate proteoglycan, versican (PG-M), during development of rat cornea. *Curr Eye Res*. 2005;30 (6):455-463.
 43. Затулина Н.И., Сеннова Л.Г. Об эластических волокнах дренажной системы глаза человека. *Офтальмологический журнал*. 1983;8:497-499.
 44. Marshall G.E. Human scleral elastic system: an immunoelectron microscopic study. *Br J Ophthalmol*. 1995;79 (1):57-64.
 45. Moses R.A., Grodzki W.J., Jr., Starcher B.C., Galione M.J. Elastin content of the scleral spur, trabecular mesh, and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17 (8):817-818.
 46. Weale R.A. A biography of the eye. Development, growth, age. London: H.K. Lewis Co. LTD; 1982.
 47. Hassan A.U., Hassan G., Rasool Z., Hassan S. Clinical outcomes of elastin fibre defects. *Journal of Cytology and Histology* 2013;4 (1):166-169.
 48. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Арутюнян Л.Л., Шехтер А.Б. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообщение). *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8 (1):50-58.
 49. Keeley F.W., Morin J.D., Vesely S. Characterization of collagen from normal human sclera. *Exp Eye Res*. 1984;39 (5):533-542.
 50. Серов В.В., Пауков В.С. Ультраструктурная патология. Москва: Медицина; 1975.
 51. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология. Москва: Медицина; 1981.
 52. Аветисов Э.С., Хорошилова-Маслова И.П., Андреева Л.Д. Ультраструктурные изменения склеры при миопии. *Вестник Офтальмологии*. 1980;6:36-42.
 53. Bailey A.J. Structure, function and ageing of the collagens of the eye. *Eye (Lond)*. 1987;1 (Pt 2):175-183.
 54. Fung Y.C. *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues*. New York: Springer-Verlag; 1990.
 55. Lee P.P., Walt J.W., Rosenblatt L.C., Siegartel L.R., Stern L.S., Glaucoma Care Study G. Association between intraocular pressure variation and glaucoma progression: data from a United States chart review. *Am J Ophthalmol*. 2007;144 (6):901-907.
 56. Lee R.E., Davison P.F. The collagens of the developing bovine cornea. *Exp Eye Res*. 1984;39 (5):639-652.
 57. Vannas S., Teir H. Observations on structures and age changes in the human sclera. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1960;38:268-279.
 58. Ben-Zvi A., Rodrigues M.M., Krachmer J.H., Fujikawa L.S. Immunohistochemical characterization of extracellular matrix in the developing human cornea. *Curr Eye Res*. 1986;5 (2):105-117.
 59. Rucklidge G.J., Milne G., McGaw B. A., Milne E., Robins S.P. Turnover rates of different collagen types measured by isotope ratio mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1156 (1):57-61.
 60. Ihanamaki T., Salminen H., Saamanen A.M., Pelliniemi L.J., et al. Age-dependent changes in the expression of matrix components in the mouse eye. *Exp Eye Res*. 2001;72 (4):423-431.
 61. Manschot W.A. Senile scleral plaques and senile scleromalacia. *Br J Ophthalmol*. 1978;62 (6):376-380.
 62. Sorsby A., Wilcox K., Ham D. The Calcium Content of the Sclerotic and Its Variation with Age. *Br J Ophthalmol*. 1935;19 (6):327-337.
 63. Hogan M.J., Alvarado J. Ultrastructure of the deep corneolimbic region. *Doc Ophthalmol*. 1969;26:9-30.
 64. Hirano K., Nakamura M., Kobayashi M., Kobayashi K., Hoshino T., Awaya S. Long-spacing collagen in the human corneal stroma. *Jpn J Ophthalmol*. 1993;37 (2):148-155.
 65. Yan D., McPheeters S., Johnson G., Utzinger U., Vande Geest J.P. Microstructural differences in the human posterior sclera as a function of age and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52 (2):821-829.
 66. Girard M.J., Suh J.K., Bottlang M., Burgoyne C.F., Downs J.C. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50 (11):5226-5237.
 67. Sheppard J., Hayes S., Boote C., Votruba M., Meek K.M. Changes in corneal collagen architecture during mouse postnatal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51 (6):2936-2942.
 68. Boote C., Hayes S., Young R.D., Kamma-Lorger C.S., et al. Ultrastructural changes in the retinopathy, globe enlarged (rge) chick cornea. *J Struct Biol*. 2009;166 (2):195-204.
 69. McBrien N. A., Cornell L.M., Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42 (10):2179-2187.
 70. McBrien N. A., Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22 (3):307-338.
 71. Daxer A., Misof K., Grabner B., Ettl A., Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39 (3):644-648.
 72. Fratzl P. *Collagen*. Potsdam: Springer; 2008.
 73. Malik N.S., Meek K.M. Vitamins and analgesics in the prevention of collagen ageing. *Age Ageing*. 1996;25 (4):279-284.
 - mol. 1986;70 (2):152-154.
 11. Shimmyo M., Orloff P.N. Corneal thickness and axial length. *Am J Ophthalmol*. 2005;139 (3):553-554.
 12. Olsen T.W., Aaberg S.Y., Geroski D.H., Edelhauser H.F. Human sclera: thickness and surface area. *Am J Ophthalmol*. 1998;125 (2):237-241.
 13. Haider K.M., Mickler C., Oliver D., Moya F.J., Cruz O.A., Davitt B.V. Age and racial variation in central corneal thickness of preschool and school-aged children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45 (4):227-233.
 14. Aghaia E., Choe J.E., Lin S., Stamper R.L. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*. 2004;111 (12):2211-2219.
 15. Chen M.J., Liu Y.T., Tsai C.C., Chen Y.C., Chou C.K., Lee S.M. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length. *J Chin Med Assoc*. 2009;72 (3):133-137.
 16. Harper C.L., Boulton M.E., Bennett D., Marczyniuk B., et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 1996;80 (12):1068-1072.
 17. Dubbelman M., Weeber H.A., van der Heijde R.G., Volker-Dieben H.J. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80 (4):379-383.
 18. Katsube N., Wang R., Okuma E., Roberts C. Biomechanical response of the cornea to phototherapeutic keratectomy when treated as a fluid-filled porous material. *J Refract Surg*. 2002;18 (5):593-597.
 19. Roberts C. Biomechanics of the cornea and wavefront-guided laser refractive surgery. *J Refract Surg*. 2002;18 (5):589-592.
 20. Аветисов Е.С. [Миопия]. *Близорукость*. Moscow: Meditsina; 1999. (in Russ.).
 21. Doughty M.J., Jonascheit S. An assessment of regional differences in corneal

REFERENCES

- thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. *Optometry*. 2007;78 (4):181-190.
22. Olsen T.W., Sanderson S., Feng X., Hubbard W.C. Porcine sclera: thickness and surface area. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43 (8):2529-2532.
 23. Vurgese S., Panda-Jonas S., Jonas J.B. Scleral thickness in human eyes. *PLoS One*. 2012;7 (1):e29692.
 24. Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnel'son L. A. [Intraocular pressure. Physiology and pathology]. *Vnutriglaznoe davlenie. Fiziologiya i patologiya*. Moscow: Nauka; 1974. (in Russ.).
 25. Strakhov V.V., Alekseev V.V. [Dynamic rigidometriya] *Dinamicheskaya rigidometriya*. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 1995;1:18-20. (in Russ.).
 26. Pallikaris I.G., Kymionis G.D., Ginis H.S., Kounis G.A., Tsilimbaris M.K. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46 (2):409-414.
 27. Friedman E., Ivry M., Ebert E., Glynn R., Gragoudas E., Seddon J. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989;96 (1):104-108.
 28. Akpatrov A.I., Kustov V.N. [The relation between the coefficient of rigidity and the volume of the eye] O zavisimosti mezhdu koefitsientom rigidnosti i ob'emom glaza. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 1978;6:15-17. (in Russ.).
 29. Pinter L.A. [Active and passive components of the rigidity of the eye] Aktivnyi i passivnyi komponenty rigidnosti glaza. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 1978;3:9-10. (in Russ.).
 30. Faragher R.G., Mulholland B., Tuft S.J., Sandeman S., Khaw P.T. Aging and the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1997;81 (10):814-817.
 31. Sarvazyan A.P., Lyrchikov A.G. [Communication volume-elastic properties of soft biological tissues having a water content, protein and fat] Svyaz' ob'emno-uprugikh svoystv myagkikh biologicheskikh tkanei s sodержaniem vody, belka i zhira. In: *Medical biomechanics*. Riga. p. 75-77. (in Russ.).
 32. Dische Z. Biochemistry of connective tissue of the vertebrate eye. *Int Rev Connect Tissue Res*. 1970;5:209-279.
 33. Vo T.D., Blumenfeld O.O., Coleman D.J. The biochemical composition of the human sclera and its relationship to the pathogenesis of degenerative myopia. *Proc of 3rd Intern Conference on Myopia*. 1987. p. 206-214.
 34. Iomdina E.N. [Biomechanical and biochemical disturbances in the sclera of progressive myopia and methods of their correction]. *Biomekhanicheskie i biokhimicheskie narusheniya sklery pri progressivnykh blizorukosti i metody ikh korrektsii*. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. *Visual functions and their correction in children*. Moscow: Meditsina; 2006. p. 163-183. (in Russ.).
 35. Brown C.T., Vural M., Johnson M., Trinkaus-Randall V. Age-related changes of scleral hydration and sulfated glycosaminoglycans. *Mech Ageing Dev*. 1994;77 (2):97-107.
 36. Watson P.G., Young R.D. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res*. 2004;78 (3):609-623.
 37. Rada J.A., Achen V.R., Penugonda S., Schmidt R.W., Mount B.A. Proteoglycan composition in the human sclera during growth and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41 (7):1639-1648.
 38. Kanai A., Kaufman H.E. Electron microscopic studies of corneal stroma: aging changes of collagen fibers. *Ann Ophthalmol*. 1973;5 (3):285-287 passim.
 39. Malik N.S., Moss S.J., Ahmed N., Furth A.J., Wall R.S., Meek K.M. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1138 (3):222-228.
 40. Scott J.E., Orford C.R., Hughes E.W. Proteoglycan-collagen arrangements in developing rat tail tendon. An electron microscopical and biochemical investigation. *Biochem J*. 1981;195 (3): 573-581.
 41. Chakravarti S., Zhang G., Chervoneva I., Roberts L., Birk D.E. Collagen fibril assembly during postnatal development and dysfunctional regulation in the lumican-deficient murine cornea. *Dev Dyn*. 2006;235 (9):2493-2506.
 42. Koga T., Inatani M., Hirata A., Inomata Y., et al. Expression of a chondroitin sulfate proteoglycan, versican (PG-M), during development of rat cornea. *Curr Eye Res*. 2005;30 (6):455-463.
 43. Zatulina N.I., Sennova L.G. [On the elastic fibers of the drainage system of the human eye] Ob elasticheskikh voloknakh drenazhnoi sistemy glaza cheloveka. [Ophthalmological Journal] *Oftalmologicheskii zhurnal*. 1983;8:497-499. (in Russ.).
 44. Marshall G.E. Human scleral elastic system: an immunoelectron microscopic study. *Br J Ophthalmol*. 1995;79 (1):57-64.
 45. Moses R.A., Grodzki W.J., Jr., Starcher B.C., Galione M.J. Elastin content of the scleral spur, trabecular mesh, and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17 (8):817-818.
 46. Weale R.A. A biography of the eye. Development, growth, age. London: H.K. Lewis Co. LTD; 1982.
 47. Hassan A.U., Hassan G., Rasool Z., Hassan S. Clinical outcomes of elastin fibre defects. *Journal of Cytology and Histology* 2013;4 (1):166-169.
 48. Iomdina E.N., Ignat'eva N. Yu., Arutyunyan L.L., Shekhter A.B. et al. [The study of collagen and elastic structures of the eye sclera in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology (preliminary report)]. *Izucheniye kollagenovyykh i elasticheskikh struktur sklery glaz pri glaukome s pomoshch'yu nelineino-opticheskoi (multifotonnoi) mikroskopii i gistologii (predvaritel'noe soobshchenie)*. [Russian Ophthalmological Journal] *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2015;8 (1):50-58. (in Russ.).
 49. Keeley F.W., Morin J.D., Vesely S. Characterization of collagen from normal human sclera. *Exp Eye Res*. 1984;39 (5): 533-542.
 50. Serov V.V., Paukov V.S. [Ultrastructural pathology]. *Ul'trastrukturnaya patologiya*. Moscow: Meditsina; 1975. (in Russ.).
 51. Serov V.V., Shekhter A.B. [Connective tissue: functional morphology and general pathology]. *Soedinitel'naya tkan': funktsional'naya morfologiya i obshchaya patologiya*. Moscow: Meditsina; 1981. (in Russ.).
 52. Avetisov E.S., Khoroshilova-Maslova I.P., Andreeva L.D. [The ultrastructural changes of sclera in myopia] *Ul'trastrukturnye izmeneniya sklery pri miopii*. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 1980;6:36-42. (in Russ.).
 53. Bailey A.J. Structure, function and ageing of the collagens of the eye. *Eye (Lond)*. 1987;1 (Pt 2):175-183.
 54. Fung Y.C. *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues*. NewYork: Springer-Verlag; 1990.
 55. Lee P.P., Walt J.W., Rosenblatt L.C., Siegartel L.R., Stern L.S., Glaucoma Care Study G. Association between intraocular pressure variation and glaucoma progression: data from a United States chart review. *Am J Ophthalmol*. 2007;144 (6):901-907.
 56. Lee R.E., Davison P.F. The collagens of the developing bovine cornea. *Exp Eye Res*. 1984;39 (5):639-652.
 57. Vannas S., Teir H. Observations on structures and age changes in the human sclera. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1960;38:268-279.
 58. Ben-Zvi A., Rodrigues M.M., Krachmer J.H., Fujikawa L.S. Immunohistochemical characterization of extracellular matrix in the developing human cornea. *Curr Eye Res*. 1986;5 (2):105-117.
 59. Rucklidge G.J., Milne G., McGaw B. A., Milne E., Robins S.P. Turnover rates of different collagen types measured by isotope ratio mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1156 (1):57-61.
 60. Ihanamaki T., Salminen H., Saamanen A.M., Pelliniemi L.J., et al. Age-dependent changes in the expression of matrix components in the mouse eye. *Exp Eye Res*. 2001;72 (4):423-431.
 61. Manschot W.A. Senile scleral plaques and senile scleromalacia. *Br J Ophthalmol*. 1978;62 (6):376-380.
 62. Sorsby A., Wilcox K., Ham D. The Calcium Content of the Sclerotic and Its Variation with Age. *Br J Ophthalmol*. 1935;19 (6):327-337.
 63. Hogan M.J., Alvarado J. Ultrastructure of the deep corneolimbal region. *Doc Ophthalmol*. 1969;26:9-30.
 64. Hirano K., Nakamura M., Kobayashi M., Kobayashi K., Hoshino T., Awaya S. Long-spacing collagen in the human corneal stroma. *Jpn J Ophthalmol*. 1993;37 (2):148-155.
 65. Yan D., McPheeters S., Johnson G., Utzinger U., Vande Geest J.P. Microstructural differences in the human posterior sclera as a function of age and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52 (2):821-829.
 66. Girard M.J., Suh J.K., Bottlang M., Burgoyne C.F., Downs J.C. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50 (11):5226-5237.
 67. Sheppard J., Hayes S., Boote C., Votruba M., Meek K.M. Changes in corneal collagen architecture during mouse postnatal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51 (6):2936-2942.
 68. Boote C., Hayes S., Young R.D., Kamma-Lorger C.S., et al. Ultrastructural changes in the retinopathy, globe enlarged (rge) chick cornea. *J Struct Biol*. 2009;166 (2):195-204.
 69. McBrien N. A., Cornell L.M., Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42 (10):2179-2187.

70. McBrien N. A., Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22 (3):307-338.
71. Daxer A., Misof K., Grabner B., Ettl A., Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39 (3):644-648.
72. Fratzl P. *Collagen*. Potsdam: Springer; 2008.
73. Malik N.S., Meek K.M. Vitamins and analgesics in the prevention of collagen ageing. *Age Ageing.* 1996;25 (4):279-284.

Сведения об авторах

Иомдина Елена Наумовна — д.м.н., профессор ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19.

Петров Сергей Юрьевич — ведущий научный сотрудник отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней»; ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

Антонов Алексей Анатольевич — ведущий научный сотрудник отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

Новиков Иван Александрович — старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

Пахомова Наталья Андреевна — аспирант ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, д. 11а.

Affiliation

Iomdina Elena Naumovna — MD, professor, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation, iomdina@mail.ru

Petrov Sergei Yur'evich — PhD, The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation, glaucomatosis@gmail.com, +7-916-607-93-26

Antonov Aleksei Anatol'evich — PhD, Senior Research Officer, The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation, niigb.antonov@gmail.com

Novikov Ivan Aleksandrovich — Senior Research Officer, The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation, toiaia@rambler.ru

Pakhomova Natal'ya Andreevna — Postgraduate, The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation, nata_050487@mail.ru