

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-125-130>



Генетические факторы развития миопии

А.Е. Апрелев¹, С.В. Черкасов², А.Д. Чупров³, В.Е. Апрелев¹, Е.Ю. Антохин¹, А.А. Апрелев¹✉

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

² Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, ул. Пионерская, д. 11, Оренбург, 460000, Россия

³ Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Салмышская, д. 17, Оренбург, 460047, Россия

Цель работы — изучение генетических особенностей проявления миопии по современным данным отечественной и зарубежной литературы. Представлен анализ отечественных и зарубежных источников за последние годы по вопросам генетики миопии. Обзор выполнен по ключевым словам данной темы в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru. Миопия представляет собой сложный процесс со множеством генетических вариантов развития как по менделевскому типу наследования, так и как комплексное заболевание, обусловленное совместным вкладом нескольких полиморфных генов, которые взаимодействуют или действуют независимо. Необходимо проведение дальнейших генетических исследований в различных регионах нашей страны для разработки возможных индивидуальных подходов к лечению миопии с выбором возраста начала лечения, а также профилактики ее возникновения и прогрессирования.

Ключевые слова: миопия; миопия высокой степени; генетические факторы; хромосомные локусы; полиморфизм

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Апрелев А.Е., Черкасов С.В., Чупров А.Д., Апрелев В.Е., Антохин Е.Ю., Апрелев А.А. Генетические факторы развития миопии. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1):125-30. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-125-130>

Genetic factors of myopia

Alexander E. Aprelev¹, Sergey V. Cherkasov², Alexander D. Chuprov³, Vadim E. Aprelev¹, Evgeniy Y. Antokhin¹, Alexandr A. Aprelev¹✉

¹ Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg Federal Research Center of the UrB RAS, 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

³ Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 17, Salmyshskaya St., Orenburg, 460047, Russia
aprelev_9956@mail.ru

The purpose of the work is to study the genetic features of myopia manifestation according to modern data of domestic and foreign literature. The analysis of recent publications on the issues of myopia genetics is presented. The review is performed using the keywords of this topic in the PubMed, Scopus, eLibrary.ru databases. Myopia is a complex condition with many genetic variants of development both according to the Mendelian type of inheritance and as a complex disease caused by the joint contribution of several polymorphic genes that interact or act independently. It is necessary to conduct further genetic studies in various regions of our country and abroad for the development of possible individual approaches to the treatment of myopia with the choice of the age of treatment initiation, as well as to the prevention of its occurrence and progression.

Keywords: myopia; high myopia; genetic factors; chromosomal loci; polymorphism

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Aprelev A.E., Cherkasov S.V., Chuprov A.D., Aprelev V.E., Antokhin E.Y., Aprelev A.A. Genetic factors of myopia. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 125-30 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-125-130>

Близорукость является наиболее распространенным заболеванием глаз во всем мире, и ее частота постоянно растет [1]. Основной предполагаемой причиной являются изменения условий окружающей среды, однако, несмотря на роль факторов экологии, доказана передача этого заболевания по наследству, что объясняется наличием генетической предрасположенности у пациентов с миопией.

В ходе этих исследований установлено, что близорукость представляет собой сложный процесс со множеством генетических вариантов развития, и, хотя модели прогнозирования показателей генетического риска совершенствуются, на сегодняшний день генетическую картину близорукости и механизмы ее развития предстоит изучить более детально, особенно в отдельных регионах.

Причиной развития миопии, в особенности высокой степени, чаще всего является наследственная предрасположенность, что подтверждают различные исследования методами полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) и секвенирования (NGS) следующего поколения. Выявлены связанные с миопией различные локусы, мутации и их варианты, которые помогут в прогнозировании, профилактике и подборе индивидуального лечения миопии.

Данный обзор содержит анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных изучению генетики миопии, найденных в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru по ключевым словам данной темы.

Анализ родословной широко используется в исследованиях миопии и миопии высокой степени. Высокая миопия (ВМ) часто передается по менделевскому типу наследования, включая аутомно-доминантное (AD), аутомно-рецессивное (AR) и X-сцепленное рецессивное (XL) наследование. В настоящее время установлено 24 хромосомных локуса, связанных с миопией (МYP), которые задокументированы в онлайн-базе данных менделевского наследования миопии у человека (OMIM) [2, 3].

Примечательно, что миопия у родителей (т. е. отсутствие или наличие 1 или 2 близоруких родителей) не является исключительным прогностическим маркером. Модель прогнозирования развития близорукости ребенка с использованием текущей аномалии рефракции и наличия миопии у родителей как факторов риска реализуется с чувствительностью 62,5 % и специфичностью 81,9 % [4].

Миопия высокой степени описывается как признак множества глазных и системных синдромов. Эти миопические синдромы часто проявляются в моделях менделевского наследования, и генетические дефекты, лежащие в основе этих синдромов, хорошо изучены на основе идентификации конкретных генов. Всего 115 генов описаны как причины 131 синдрома, сопровождающегося миопией.

В офтальмологии миопические синдромы, такие как синдром Стиклера, синдром Марфана, врожденная стабильная куриная слепота (CSNB), пигментный ретинит (RP), связанный с RP2 (ген *ID 6102*, OMIM 312600) и RPGR (ген *ID 6103*, OMIM 312610), болезнь глаз Борнхольма (BED) и дистрофия шишковидного стержня (CORD), хорошо известны, и ВМ является их общей чертой [3].

Ученые исследовали корреляции вариантов FBN1 (фибриллин-1) с распространенностью и возрастом начала проявлений Марфана в детстве и выделили три группы: миссенс/внутрикадровые, сплайсинговые и нонсенс / сдвиг рамки считывания. Исследователи дифференцировали миссенс-варианты, разрушающие или генерирующие цистеин (цис-миссенс), и модификации, не затрагивающие цистеин. У пациентов с вариантами цис-миссенс раннее медикамен-

тозное лечение дилатации аорты кажется целесообразным, и необходимо раннее регулярное офтальмологическое наблюдение. Пациенты с вариантами нонсенс / сдвига рамки считывания и сплайсинга требуют раннего привлечения специалистов-ортопедов для поддержки растущего ребенка [5].

Концепция полиморфизма генов, связанных с тяжелыми клиническими синдромами, которые могут способствовать распространенным формам миопии, подтверждается исследованиями, показывающими, что гены, вызывающие синдромную ВМ, также могут вызывать ее в качестве единственного клинического признака, например *NYX35* и *GRM6*. Кроме того, гены, связанные с тяжелыми фенотипами, могут быть связаны с общей миопией. Эти данные демонстрируют, что полиморфизмы в одном и том же гене могут создавать как легкие фенотипические вариации аномалий рефракции, так и тяжелые клинические синдромы, поражающие глаз и другие органы [6].

Одним из факторов, приводящих к развитию комплексных заболеваний (КЗ), несомненно, является генетическая предрасположенность. Семейная передача КЗ не происходит по менделевскому типу — такой тип наследования характерен для полигенных заболеваний и обусловлен совместным вкладом нескольких полиморфных генов, которые взаимодействуют или действуют независимо [7].

Генетическая предрасположенность может быть смягчена или, наоборот, отягощена различными влияниями внешней среды, такими как чтение и письмо. Кроме того, несмотря на множество подтверждений участия наследственных факторов в этиологии миопии, гены и аллели, ответственные за предрасположенность к миопии, скорее всего, входят в полигенные системы [8].

Исследования на людях и животных убедительно показывают, что факторы окружающей среды играют важную роль в развитии и прогрессировании миопии, однако популяционные исследования предполагают, что вклад генетических факторов в изменения рефракции составляет не менее 70 % [9–13]. Показано, что аномалия рефракции у обоих родителей является наиболее важным предиктором развития миопии [14, 15]. Значительная роль генетических факторов в развитии миопии подтверждается рядом работ, сравнивающих монозиготных [16] и дизиготных близнецов [9, 17, 18]. Считается, что на ошибку рефракции влияет множество взаимодействующих генов [9–11]. Миопия представляется довольно неоднородным заболеванием, потому что генетические локусы и генетические варианты, связанные с миопией в разных семьях и этнических группах, часто отличаются, идентифицирована лишь небольшая доля хромосомных областей, которые контролируют развитие рефракции глаза [19].

Прогрессирование миопии может приводить к патологическим изменениям хрусталика и влиять на исход операции на хрусталике, однако их механизм остается неясным. Установлены морфологические и молекулярные изменения хрусталика как характерные особенности ВМ, которые указывают на нарушение регуляции оси MAF-TGF-β1-кристаллин как на основной механизм. Это важно для разработки в будущем методов профилактики и лечения катаракты на глазах с высокой близорукостью [20].

Многофункциональный трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), который играет ключевую роль в ремоделировании склеральной ткани, может вносить вклад в предрасположенность и патофизиологию ВМ. Показано, что различная экспрессия этого гена может способствовать генетической предрасположенности к близорукости высокой степени у тайваньцев китайского происхождения [21].

Несмотря на то, что установлено влияние экологических и генетических факторов на развитие миопии, остается открытым вопрос об их взаимодействии [22].

Ж. Коопер и А. Ткatchenko [19] изучили вероятность развития миопии у детей — носителей измененного локуса гена *APLP2* в зависимости от времени, проведенного за чтением. Выяснилось, что если дети с миопической версией этого гена тратили много времени на чтение, то у них в 5 раз чаще развивалась близорукость, чем у детей, которые проводили меньше времени за чтением. Напротив, у детей с нормальной версией *APLP2* миопия не развивалась, даже если они проводили много времени за чтением.

В последние годы используется полногеномный поиск ассоциаций (genome wide association study, GWAS). Этот метод основан на определении частот однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP), распределенных по всему геному, и позволяет одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Возможность обнаружения SNP с высокосignификантными различиями в частотах между сравниваемыми группами больных и индивидов контрольной группы сделала GWAS методом, широко используемым для изучения генетической предрасположенности к КЗ, формирующимся на полигенной основе [7].

Проведенный скрининг однонуклеотидных полиморфных вариантов, расположенных внутри и вокруг генов, которые вызывают редкие генетические синдромы с близорукостью, обнаружил, что они ассоциированы с аномалиями рефракции и миопией. Так, был идентифицирован 21 новый ген (*ADAMTS18*, *ADAMTS2*, *ADAMTSL4*, *AGK*, *ALDH18A1*, *ASXL1*, *COL4A1*, *COL9A2*, *ERBB3*, *FBN1*, *GJA1*, *GNPTG*, *IFIH1*, *KIF11*, *LTBP2*, *OCA2*, *POLR3B*, *POMT1*, *PTPN11*, *TFAP2A*, *ZNF469*) и несколько новых механизмов (маннозилрование, гликозилрование, развитие хрусталика, глиогенез и дифференцировка шванновских клеток), потенциально участвующих в формировании близорукости [6].

Популяционные исследования выявили статистически значимую ассоциацию SNP с миопией, предполагая участие нескольких генов. Фенотипические признаки, используемые в исследовании ассоциации, включали сферический эквивалент (SE), осевую длину и кривизну роговицы [3]. В исследовании установлена значимая ассоциация двух SNP: rs13382811 в *ZFH1B* и rs6469937 в *SNTB1* — с миопией от умеренной до высокой в популяции ханьских китайцев [23].

Методом TaqMan с использованием системы полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени генотипированы 14 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 3 генах. Полученные данные свидетельствуют о том, что генетические варианты *GRM6* связаны с ВМ, но механизмы этой связи требуют дальнейшего изучения [24].

На сегодняшний день исследования NGS выявили причинные мутации в 8 генах (например, *ZNF644*, *SCO2*, *CCDC111*, *SLC39A5*, *LEPREL1*, *RBP3*, *P4HA2* и *OPN1LW*) при семейной миопии и 6 генов (*CTSH*, *LEPREL1*, *SCO2*, *SLC39A5*, *ZNF644*, *56* и *WNT7B*) при спорадической миопии. На основе аннотации генов, связанных с аномалиями рефракции и миопии, были охарактеризованы несколько потенциальных путей развития патологии, включающих ремоделирование внеклеточного матрикса (*ANTXR2*, *BMP2*, *BMP3* и *LAMA2*), нейрональных сигналов и развития (*GJD2*, *GRIA4*, *RASGRF1*, *70 DLG2*, *KCNMA1*, *LRRC4C*, *RBFOX1*, *TJP2* и *RBFOX1*), рост глаз и тела (*CHD7*, *SIX6*, *ZIC2*, *BMP4*, *DLX1*, *ZBTB* и *PRSS56*), синтез ретиноевой кислоты в сетчатке или зрительном цикле (*RORB*, *CYP26A1* и *RDH5/RGR*),

формирование ганглиозных клеток сетчатки (*ZIC2* и *ZMAT4*) и ионный транспорт, активность каналов и поддержание мембранного потенциала (*KCNQ5*, *CD55*, *CACNA1D*, *KCNJ2*, *CHRNA1* и *MYO1D*) [2].

Изучалось влияние полиморфизма генов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) на ВМ у ханьцев в Китае. Результаты показали, что rs2236416 MMP-9 связан с близорукостью в популяции [25].

Исследовали 4 гена-кандидата: коллаген типа XI, альфа 1 (*COL11A1*); коллаген типа XVIII, альфа 1 (*COL18A1*); фибриллин 1 (*FBN1*) и проколлаген-лизин-1,2-оксоглутарат-5-диоксигеназа 1 (*PLOD1*). Общие полиморфизмы в этих 4 генах-кандидатах (*COL11A1*, *COL18A1*, *FBN1* и *PLOD1*) вряд ли играют важную роль в генетической предрасположенности к близорукости высокой степени [26].

Выявлены достоверные различия между генотипами ТТ и СТ по гену *PAX6* (rs662702) при близорукости средней и высокой степени ($p < 0,001$). Отношение шансов наличия миопии средней и/или высокой степени для лиц с генотипом СТ по сравнению с генотипом ТТ составило 13,6 (2,865–64,55) 95 % ($p = 0,001$). Аллель риска СТ повышал риск близорукости. Уровень экспрессии miR-328 в клетках периферической крови был выше у пациентов с близорукостью, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Авторы не обнаружили связи между экспрессией miR-328 в клетках периферической крови и полиморфизмом гена *PAX6* (rs662702) при сравнении пациентов с близорукостью и контрольных групп [27].

Ретроспективное исследование связи SNP в генах, кодирующих *VEGFR*, с частотой ответа на ранибизумаб у пациентов с ВМ и хориоидальной неоваскуляризацией обнаружило ее наличие между двумя вариантами *FLT1* (rs9582036, rs7993418) с эффективностью ранибизумаба через 12 мес после инъекции [28].

В генах *VIPR2* и *ZMAT4* у ханьской популяции rs885863 (G-эталон/A-эффект) и rs7829127 (A-эталон/G-эффект) были достоверно связаны с миопией высокой степени ($OR = 1,832$, $p = 0,045$; $OR = 0,539$, $p = 0,023$ соответственно). rs885863 и rs7829127 являются составляющими SNP в гаплотипах (ACGA, $p = 0,002$ и GA, $p = 0,008$ соответственно), которые в значительной степени связаны с ВМ [29]. При этом другие авторы утверждают, что гены *PAX6*, *Lumican* и *MYOC* не связаны с ВМ у ханьцев на северо-востоке Китая [30].

Не выявлена ассоциация анализируемых SNP, расположенных в *RASGRF1*, *GJD2* и *ACTC1*, с патологической близорукостью, и показано, что они не играют роли или имеют ограниченную роль в возникновении патологической близорукости в популяции китайцев хань [31].

Исследована связь генетических вариаций, которые были идентифицированы в крупномасштабном полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS), с риском развития аномалий рефракции и близорукости у европейцев, а также ВМ у японцев. Ни один оцененный ген не выявил значимой связи с развитием миопии с хориоидальной неоваскуляризацией. Однако это исследование предоставляет доказательства того, что гены *MTOR* и *PDGFRA* имеют межгенные взаимодействия и связаны с различной степенью тяжести течения близорукости. Кроме того, в этом исследовании обнаружен новый SNP *MTOR* (rs1064261), связанный с близорукостью [32].

Два SNP (rs3784757 и rs1516794) в *ACAN* достоверно связаны с ВМ ($p = 0,0334$ и $0,0236$, отношение шансов [OR] = 0,83 и 0,79 соответственно). Ни один из других SNP не выявил значимой связи с ВМ [33].

MYOM1 показал также пять полиморфных вариаций: два в кодирующей области (Gly333Gly и Gly341Ala) и три интрона (с.1022+23, G>A; с.3418+44 G>T и с.3418+65; C>G). Все выявленные SNP играли статистически значимую роль в повышении или снижении риска миопии. Исследование обнаружило участие полиморфизма гена-кандидата локуса MYP2 в патогенезе ВМ [34].

С помощью ПЦР проводился также анализ полиморфных маркеров в локусах MYP2 и MYP3. Обследовано 6 семей с несколькими больными с осложненной миопией в двух и более поколениях. В каждой семье количество обследованных варьировало от 10 до 21. Во всех семьях один из родителей имел миопию выше 6,0 дптр. Во всех семьях, кроме одной, исключили сцепление локуса MYP3 с заболеванием; в трех семьях не удалось исключить сцепление с локусом MYP2 [8].

Оценивали связь между миопией высокой степени и SNP в генах коллагена типа XI, альфа 1 (COL11A1) и коллагена типа XVIII, альфа 1 (COL18A1) в китайской популяции хань. Сделан вывод о том, что общие полиморфизмы в этих двух генах-кандидатах вряд ли будут играть важную роль в генетической предрасположенности к ВМ [35].

Ученые рассматривали связь SNP в генах ZC3H11B, ZFHX1B, VIPR2, SNTB1 и MIPEP с тяжестью миопии в китайской популяции. Аллель риска T ZC3H11B SNP rs4373767 была достоверно связана с миопией высокой степени (OR = 1,39, p = 0,007) и финальной миопией (OR = 1,34, p = 0,013) по сравнению с контролем, тогда как ZFHX1B rs13382811 (аллель T, OR) = 1,33, p = 0,018) и SNTB1 rs7839488 (аллель G, OR = 1,71, p = 8,44E-05) были достоверно связаны только с ВМ. При анализе количественных характеристик SNP rs4373767, rs13382811 и rs7839488 коррелировали с осевой длиной и аномалиями рефракции [36].

Авторы пришли к выводу, что в китайской популяции rs4575941 в гене SOX2, вероятно, играет некоторую роль в генетической предрасположенности к ВМ, а аллель G rs4575941 может быть геном риска близорукости высокой степени [37].

Полиморфизмы генов TRIB2 и CAPRIN2 способствуют предрасположенности к катаракте, вызванной ВМ, у ханьской популяции китайского происхождения [38].

Другие исследователи показали, что IGF1 и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) влияют на развитие депривационной формы близорукости. Авторы исследования выяснили, что генетические варианты генов IGF1 и IGF1R могут быть не связаны с ВМ у ханьцев [39].

Изучено 11 SNP в FRAP1 и PDGFRA с ВМ в китайской популяции хань (n = 442 пациента с ВМ и 947 здоровых людей контрольной группы). Пять генетических моделей проанализированы для дальнейшей оценки ассоциации целевых SNP с ВМ. Авторы планируют провести функциональные исследования роли PDGFRA в патогенезе миопии [40].

Показано, что у мужчин с ВМ чаще присутствует аллель T rs74225573 T, связанная с СС, тогда как у лиц с близорукостью слабой степени чаще выявляется аллель С. Вариант MTOR rs7422573 может быть генетическим маркером, позволяющим дифференцировать миопию слабой и высокой степени [41].

Исследование генов ZNF644, GRM6 и CTNND2 в популяции, проживающей в провинции Цзянсу, выявило связь мутации гена ZNF644 rs358695 с ВМ (p = 0,03) [42].

Оценивали 13 tagSNP, которые охватили 100 % генетических вариаций в области гена FGF10, на предмет их связи с близорукостью в большом китайском исследовании «случай-контроль» 900 детей с близорукостью и 900 детей без близорукости. Результаты подтвердили, что генетические варианты цитокина FGF10 связаны с предрасположенно-

стью к близорукости (в том числе к близорукости высокой степени) у маленьких детей [43].

Исследована большая китайская семья с аутосомно-доминантной близорукостью высокой степени, чтобы картировать генетический локус в качестве первого шага к выявлению генетической причины ВМ. Авторы пришли к выводу, что локус MYP11 аутосомно-доминантной близорукости высокой степени в китайской семье картируется в 4q22-q27, но не связан с мутациями в RRR [44].

Целью исследования, проведенного в Великобритании, было выявление связи высокой близорукости в когорте из 51 семьи с известными в настоящее время генетическими локусами. Результаты позволяют предположить, что локус MYP3 на 12q может быть ответственен за ВМ примерно в 25 % семей в Великобритании с очевидной аутосомно-доминантной передачей, а локусы на 18p и 17q являются менее распространенными причинами [45].

В метаанализе рассмотрен ген IGF1, расположенный в интервале MYP3. Показано, что аллель G SNP rs2162679 IGF1 является потенциальным защитным фактором для любой близорукости. Целесообразны дальнейшие исследования этого факта [46].

Локус ВМ — MYP3 обнаружен на хромосоме 12q21-23 в четырех независимых исследованиях сцепления. Три гена, идентифицированных в ходе исследования ассоциации и поддерживаемых глазной экспрессией и/или репликацией, — UHRF1BP1L, PTPRR и PPFA2 — являются новыми потенциальными кандидатами, связанными с развитием близорукости в локусе MYP3, которые требуют дальнейшего изучения [47].

Результаты метаанализа связи полиморфизмов гена IGF1 rs12423791 и rs6214 с ВМ ни в одной генетической модели ее не выявили [48].

В другом метаанализе определяли гены предрасположенности к близорукости высокой степени у сингапурских китайцев. Это исследование выявило сильную связь CTNND2 с ВМ в азиатских наборах данных. Ген CTNND2 картирован в известной области сцепления с ВМ на хромосоме 5p15 [49].

Проблема исследования генетических факторов, обуславливающих развитие миопии, имеет прикладной клинический аспект. Возможны три ситуации, когда результаты генетических исследований могут быть полезными клиницистам: сценарий «персонализированной медицины», сценарий «профилактического лечения» и сценарий «предотвращения высокой близорукости». Офтальмологу при наблюдении детей с близорукостью приходится решать, не только какую терапию рекомендовать, но в каком возрасте начинать лечение [4].

В будущем генетические исследования позволят прогнозировать течение миопии и помогут развитию технологий микрочипирования для ее предотвращения или снижения темпов прогрессирования. Кроме того, необходимо помнить, что генетическая предрасположенность может быть смягчена или, наоборот,отягощена различными влияниями внешней среды [8]. Рост частоты прогрессирующей миопии и ее инвалидизирующих последствий диктует необходимость выявления надежных диагностических маркеров и новых терапевтических стратегий, основанных на результатах изучения молекулярных механизмов развития этого заболевания [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миопия высокой степени передается как по менделевскому типу наследования, так и как комплексное заболевание, обусловленное совместным вкладом нескольких полиморфных генов, которые взаимодействуют или дей-

ствуют независимо. Мутации, вызывающие синдромы редких заболеваний, обычно затрагивают кодирующую область генов и вызывают серьезные последствия, независимо от других генетических или экологических влияний. Полиморфизмы в одном и том же гене могут создавать как легкие фенотипические вариации аномалий рефракции, так и тяжелые клинические синдромы, поражающие глаз и другие органы. Анализ генома выявил множество локусов, ассоциированных с несиндромальной миопией, и показал, что аномалии рефракции ассоциированы с мутациями генов, которые участвуют в росте и развитии глаз путем регуляции ионного транспорта, нейротрансмиссии, ремоделирования внеклеточного матрикса сетчатки и других структур глаза.

Генетические исследования аномалий рефракции в различных регионах нашей страны могут использоваться для рациональной персонализированной терапии миопии с выбором возраста начала лечения, для профилактики ее возникновения и предотвращения прогрессирования.

Литература/References

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May; 123 (5): 1036–42. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- Rong SS, Tang FY, Chu WK, et al. Genetic associations of primary angle-closure disease: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016 Jun; 123 (6): 1211–21. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.027
- Li J, Zhang Q. Insight into the molecular genetics of myopia. *Mol Vis*. 2017 Dec 31; 23: 1048–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757860/>
- Guggenheim JA, Mojarrad NG, Williams C, Flitcroft DI. Genetic prediction of myopia: prospects and challenges. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2017; 37: 549–56. <https://doi.org/10.1111/opo.12403>
- Hensen F, Kutsche K, Kortüm F, et al. Genotype-phenotype correlation in children: The impact of *FBN1* variants on pediatric Marfan care. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 15; 11 (7): 799. doi: 10.3390/genes11070799
- Flitcroft DI, Loughman J, Wildsoet CF, Williams C, Guggenheim JA; CREAM Consortium. Novel myopia genes and pathways identified from syndromic forms of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jan 1; 59 (1): 338–48. doi: 10.1167/iov.17-22173
- Фаворова О.О., Башинская В.В., Кулакова О.Г., Бойко А.Н., Фаворов А.В. Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза). *Молекулярная биология*. 2014; 48 (4): 573–86. [Favorova O.O., Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Boyko A.N., Favorov A.V. Genome-wide association study as a method to analyze the genome architecture in polygenic diseases, with the example of multiple sclerosis. *Molecular biology*. 2014; 48 (4): 496–507 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0026893314040037>
- Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Пантелева О.А., Максимова М.В. Современное состояние генетических исследований миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 3: 103–6. [Markossian G.A., Tarutta E.P., Panteleeva O.A., Maksimova M.V. State of the art of genetic studies of myopia. *Russian ophthalmological journal*. 2012; 3: 103–6 (In Russ.)].
- Lyhne N, Sjölie AK, Kyvik KO, Green A. The importance of genes and environment for ocular refraction and its determiners: a population based study among 20–45 year old twins. *Br J Ophthalmol*. 2001 Dec; 85 (12): 1470–6. doi: 10.1136/bjo.85.12.1470
- Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 May; 42 (6): 1232–6. PMID: 11328732.
- Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al. Heritability of refractive error and ocular biometrics: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Nov; 47 (11): 4756–61. doi: 10.1167/iov.06-0270
- Teikari JM, Kaprio J, Koskenvuo MK, Vannas A. Heritability estimate for refractive errors — a population-based sample of adult twins. *Genet Epidemiol*. 1988; 5 (3): 171–81. doi: 10.1002/gepi.1370050304
- Lopes MC, Andrew T, Carbonaro F, Spector TD, Hammond CJ. Estimating heritability and shared environmental effects for refractive error in twin and family studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jan; 50 (1): 126–31. doi: 10.1167/iov.08-2385
- Dirani M, Shekar SN, Baird PN. Evidence of shared genes in refraction and axial length: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct; 49 (10): 4336–9. doi: 10.1167/iov.07-1516

- Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Manny RE, et al.; Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) Study Group. Early childhood refractive error and parental history of myopia as predictors of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jan; 51 (1): 115–21. doi: 10.1167/iov.08-3210
- Dirani M, Shekar SN, Baird PN. Adult-onset myopia: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Aug; 49 (8): 3324–7. doi: 10.1167/iov.07-1498
- Teikari J, Koskenvuo M, Kaprio J, O'Donnell J. Study of gene-environment effects on development of hyperopia: a study of 191 adult twin pairs from the Finnish Twin Cohort Study. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1990; 39 (1): 133–6. doi: 10.1017/s0001566000005651
- Tsai MY, Lin LL, Lee V, Chen CJ, Shih YF. Estimation of heritability in myopic twin studies. *Jpn J Ophthalmol*. 2009 Nov; 53 (6): 615–22. doi: 10.1007/s10384-009-0724-1
- Cooper J, Tkatchenko AV. A review of current concepts of the etiology and treatment of myopia. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul; 44 (4): 231–47. doi: 10.1097/ICL.0000000000000499
- Zhu X, Du Y, Li D, et al. Aberrant TGF- β 1 signaling activation by MAF underlies pathological lens growth in high myopia. *Nat Commun*. 2021 Apr 8; 12 (1): 2102. doi: 10.1038/s41467-021-22041-2. Erratum in: *Nat Commun*. 2022 Dec 20; 13 (1): 7834. doi: 10.1038/s41467-022-35562-1
- Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The TGF β 1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to high myopia. *Mol Vis*. 2006 Jun 21; 12: 698–703. PMID: 16807529.
- Tkatchenko AV, Tkatchenko TV, Guggenheim JA, et al. APLP2 regulates refractive error and myopia development in mice and humans. *PLoS Genet*. 2015 Aug 27; 11 (8): e1005432. doi: 10.1371/journal.pgen.1005432
- Li Y, Liu J, Qi P. The increasing prevalence of myopia in junior high school students in the Haidian District of Beijing, China: a 10-year population-based survey. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17: 88. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0483-6>
- Wang H, Su S, Yang M, et al. Association of ZNF644, GRM6, and CTNND2 genes with high myopia in the Han Chinese population: Jiangsu Eye Study. *Eye (Lond)*. 2016 Jul; 30 (7): 1017–22. doi: 10.1038/eye.2016.8
- Li Y, Zhang Y, Zhang P, et al. Genetic susceptibility to high myopia in Han Chinese population. *Open Life Sci*. 2022 May 17; 17 (1): 512–6. doi: 10.1515/biol-2022-0055
- Yip SP, Leung KH, Fung WY, et al. A DNA pooling-based case-control study of myopia candidate genes COL11A1, COL18A1, FBN1, and PLOD1 in a Chinese population. *Mol Vis*. 2011 Mar 26; 17: 810–21. PMID: 21527992.
- Kunceviciene E, Liutkeviciene R, Budiene B, Sriubiene M, Smalinskiene A. Independent association of whole blood miR-328 expression and polymorphism at 3'UTR of the PAX6 gene with myopia. *Gene*. 2019 Mar 1; 687: 151–5. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.030
- Blázquez-Martínez D, Díaz-Villamarín X, García-Rodríguez S, et al. Genetic polymorphisms in VEGFR coding genes (*FLT1/KDR*) on Ranibizumab response in high myopia and choroidal neovascularization patients. *Pharmaceutics*. 2022 Jul 26; 14 (8): 1555. doi: 10.3390/pharmaceutics14081555
- Cheong KX, Yong RYY, Tan MMH, Tey FLK, Ang BCH. Association of VIPR2 and ZMAT4 with high myopia. *Ophthalmic Genet*. 2020 Feb; 41 (1): 41–8. doi: 10.1080/13816810.2020.1737951
- Dai L, Li Y, Du CY, et al. Ten SNPs of PAX6, Lumican, and MYOC genes are not associated with high myopia in Han Chinese. *Ophthalmic Genet*. 2012 Sep; 33 (3): 171–8. doi: 10.3109/13816810.2012.675397
- Chen CD, Yu ZQ, Chen XL, et al. Evaluating the association between pathological myopia and SNPs in RASGRF1, ACTC1 and GJD2 genes at chromosome 15q14 and 15q25 in a Chinese population. *Ophthalmic Genet*. 2015 Mar; 36 (1): 1–7. doi: 10.3109/13816810.2013.812737
- Oishi M, Yamashiro K, Miyake M, et al.; Nagahama Study Group; Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 13; 54 (12): 7492–7. doi: 10.1167/iov.13-12825
- Yang X, Liu X, Peng J, et al. Evaluation of MYOC, ACAN, HGF, and MET as candidate genes for high myopia in a Han Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Jun; 18 (6): 446–52. doi: 10.1089/gtmb.2013.0479
- Rasool S, Dar R, Khan MS, et al. MYP2 locus genes: Sequence variations, genetic association studies and haplotypic association in patients with High Myopia. *Int J Biochem Mol Biol*. 2021 Feb 15; 12 (1): 35–48. PMID: 33824778.
- Wu H, Jiang L, Zheng R, et al. Genetic association study between the COL11A1 and COL18A1 genes and high myopia in a Han Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018 Jun; 22 (6): 359–65. doi: 10.1089/gtmb.2017.0235
- Tang SM, Li FF, Lu SY, et al. Association of the ZC3H11B, ZFXH1B and SNTB1 genes with myopia of different severities. *Br J Ophthalmol*. 2020 Oct; 104 (10): 1472–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314203
- Li L, Cui YJ, Zou Y, et al. Genetic association study of SOX2 gene polymorphisms with high myopia in a Chinese population. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Mar; 31 (2): 734–9. doi: 10.1177/1120672120904666

38. Ma B, Zhang W, Wang X, et al. Polymorphisms in TRIB2 and CAPRN2 genes contribute to the susceptibility to high myopia-induced cataract in Han Chinese population. *Med Sci Monit.* 2023 Jan 30; 29: e937702. doi: 10.12659/MSM.937702
39. Wang P, Liu X, Ye Z, et al. Association of IGF1 and IGF1R gene polymorphisms with high myopia in a Han Chinese population. *Ophthalmic Genet.* 2017 Mar-Apr; 38 (2): 122–6. doi: 10.3109/13816810.2016.1145699
40. Jiang L, Huang G, Dai C, et al. Association of genetic variants in *PDGFRA* with high myopia in the Han population of southwestern China. *Ophthalmic Genet.* 2022 Apr; 43 (2): 18–90. doi: 10.1080/13816810.2021.1998550
41. Yuan XL, Zhang R, Zheng Y, et al. Corneal curvature-associated *MTOR* variant differentiates mild myopia from high myopia in Han Chinese population. *Ophthalmic Genet.* 2021 Aug; 42 (4): 446–57. doi: 10.1080/13816810.2021.1923035
42. Wang H, Su S, Yang M, et al. Association of ZNF644, GRM6, and CTNND2 genes with high myopia in the Han Chinese population: Jiangsu Eye Study. *Eye (Lond).* 2016 Jul; 30 (7): 1017–22. doi: 10.1038/eye.2016.8
43. Sun W, Li Y, Li J, et al. Cytokine fibroblast growth factor 10 (FGF10) polymorphisms are associated with risk of myopia in young children. *J Cell Biochem.* 2019 Sep; 120 (9): 15241–7. doi: 10.1002/jcb.28790790
44. Zhang Q, Guo X, Xiao X, et al. A new locus for autosomal dominant high myopia maps to 4q22–q27 between D4S1578 and D4S1612. *Mol Vis.* 2005 Jul 22; 11: 554–60. PMID: 16052171.
45. Farbrother JE, Kirov G, Owen MJ, et al. Linkage analysis of the genetic loci for high myopia on 18p, 12q, and 17q in 51 U.K. families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep; 45 (9): 2879–85. doi: 10.1167/iovs.03-1156
46. Meng B, Wang K, Huang Y, Wang Y. The G allele of the IGF1 rs2162679 SNP is a potential protective factor for any myopia: Updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Jul 21; 17 (7): e0271809. doi: 10.1371/journal.pone.0271809
47. Hawthorne F, Feng S, Metlapally R, et al. Association mapping of the high-grade myopia MYP3 locus reveals novel candidates UHRF1BP1L, PTPRR, and PPFIA2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Mar 21; 54 (3): 2076–86. doi: 10.1167/iovs.12-11102
48. Guo L, Du X, Lu C, Zhang WH. Association between Insulin-Like Growth Factor 1 gene rs12423791 or rs6214 polymorphisms and high myopia: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Jun 15; 10 (6): e0129707. doi: 10.1371/journal.pone.0129707
49. Li YJ, Goh L, Khor CC, et al. Genome-wide association studies reveal genetic variants in CTNND2 for high myopia in Singapore Chinese. *Ophthalmology.* 2011 Feb; 118 (2): 368–75. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.016
50. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 69 (3–4): 44–9. [Iomdina E.N., Tarutta E.P. Modern directions of fundamental research into the pathogenesis of progressive myopia. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 69; 3–4: 44–9 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.Е. Апрельев — формулировка ключевой цели обзора, финальная подготовка к публикации; С.В. Черкасов — разработка концепции и дизайна исследования; А.Д. Чупров — разработка дизайна обзора и его подготовка к публикации; В.Е. Апрельев — редактирование статьи, значимая переработка ее содержательной части; Е.Ю. Антохин — написание статьи; А.А. Апрельев — сбор, систематизация и интерпретация данных литературы.

Author's contribution: A.E. Aprelev — formulation of the key objective of the review, final preparation for publication; S.V. Cherkasov — development of the concept and design of the study; A.D. Chuprov — development of the design of the review and its preparation for publication; V.E. Aprelev — editing of the article, significant revision of its substantive part; E.Yu. Antokhin — writing of the article; A.A. Aprelev — collection, systematization and interpretation of literature data.

Поступила: 17.02.2024. Переработана: 02.03.2024. Принята к печати: 06.03.2024
Originally received: 17.02.2024. Final revision: 02.03.2024. Accepted: 06.03.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия
Александр Евгеньевич Апрельев — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Вадим Евгеньевич Апрельев — д-р мед. наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики

Евгений Юрьевич Антохин — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой клинической психологии и психотерапии

Александр Александрович Апрельев — ординатор кафедры офтальмологии

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, обособленное структурное подразделение ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, ул. Пионерская, д. 11, Оренбург, 460000, Россия

Сергей Викторович Черкасов — д-р мед. наук, профессор РАН, член-корр. РАН, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биомедицинских технологий

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Салмышская, д. 17, Оренбург, 460047, Россия

Александр Дмитриевич Чупров — д-р мед. наук, профессор, директор

Для контактов: Александр Александрович Апрельев,
aprelev_9956@mail.ru

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Alexander E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of chair of ophthalmology

Vadim E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., assistant professor, chair of neurology and medical genetics

Evgeniy Yu. Antokhin — Cand. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of clinical psychology and psychotherapy

Alexandr A. Aprelev — clinical resident, chair of ophthalmology
Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg Federal Research Center of the UrB RAS, 11, Pionerskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Sergey V. Cherkasov — Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, principal researcher, head of laboratory of biomedical technologies

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 17, Salmyskaya St., Orenburg, 460047, Russia

Alexander D. Chuprov — Dr. of Med. Sci., professor, director

For contacts: Alexandr A. Aprelev,
aprelev_9956@mail.ru