

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ МІОПІЇ

Тарамбула С.Ю. <https://orcid.org/0009-0003-5693-526X>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

tarambula91@ukr.net

Актуальність. Актуальність проблеми міопії перш за все полягає в її високій поширеності в світі. Крім того, важливі й значні глобальні економічні витрати на лікування та втрати через зниження працездатності населення внаслідок загрозливих для зору ускладнень даної патології. В Україні серед хвороб ока та придаткового апарату у дітей найчастіше виявляється саме короткозорість. За найбільш сучасними даними до 2050 року цю аномалію рефракції може мати більше половини населення Східної Європи. За останні кілька десятиліть було відкрито численні поліморфізми у сотнях генів, які асоціюються з міопією, оскільки контролюють ріст та розвиток структур очного яблука, передачу сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інші біохімічні процеси в оці.

Ціль: проаналізувати дані щодо епідеміології, факторів ризику, патогенезу міопії, з'ясувати вплив генетичних поліморфізмів на ризики її виникнення та прогресування.

Матеріали та методи. Дослідження базувалось на теоретичних методах, таких як класифікаційний, описовий, порівняльний, узагальнювальний. Було проаналізовано сучасні статті з тем епідеміології, патофізіологічних механізмів, факторів ризику та ролі генетичних поліморфізмів у розвитку та прогресуванні міопії.

Результати. Гени, поліморфізми в яких асоційовані з міопією, відповідальні за модуляцію росту та розвитку структур очного яблука, передачі сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інших біохімічних процесів в оці, які задіяні в патогенезі короткозорості. Встановлено стійку асоціацію з міопією таких генетичних поліморфізмів як rs6214 гену IGF1, rs339501 гену FGF10 та rs644242 PAX6. З виявленням нових генів, асоційованих з міопією, а також дослідженням епігенетичної архітектури даної патології, з'явиться можливість більш детально розібратись у молекулярних механізмах її патогенезу та зростуть можливості медицини у виявленні осіб з груп ризику для більш якісного їхнього лікування, менеджменту, а також профілактики розвитку і ускладнень короткозорості.

Висновок. Проаналізовано та систематизовано дані щодо епідеміології, факторів ризику, патогенезу міопії, з'ясовано вплив генетичних поліморфізмів на ризики її виникнення та прогресування.

Ключові слова: аномалії рефракції, міопія, короткозорість, генетичні поліморфізми, IGF1, FGF10, PAX6, rs6214, rs339501, rs644242.

Актуальність. Аномалії рефракції – найпоширеніша офтальмологічна проблема, що стосується всіх вікових груп населення. Дослідження та звіти ВООЗ, з урахуванням того, що 43% випадків порушення зору пов'язані саме з аномаліями рефракції, приходять до висновку, що вони є першою причиною погіршення і другою причиною втрати зору в усьому світі [1, 2]. У свою чергу, саме недостатня корекція такого виду аметропії, як короткозорість, що визначається як порушення рефракції $\leq -0,50$ D в найменш міопічному оці при розслаблен-

ні акомодатії, складає найбільшу частку даних випадків [2, 3, 4].

В Україні було встановлено, що серед хвороб ока та придаткового апарату у дітей віком 0–17 років протягом 2005–2014 рр. найчастіше виявлялася міопія – $28,26 \pm 0,02\%$, в т.ч. серед вперше зареєстрованих хвороб ока її частка дорівнювала $13,89 \pm 0,02\%$ (друга після кон'юнктивіту) [5]. Поширеність короткозорості за цей же період склала $28,84 \pm 0,02$ на 1000 дітей, а захворюваність – $6,38 \pm 0,01$ на 1000 дітей.

Більш детальний аналіз частоти виявлення

міопії за віком, згідно з даними 2014-2017 рр., демонструє наступне: частота виявлення міопії складала 3,68 на 1000 дітей віком 0-6 років, 35,57 на 1000 дітей 7-14 років, 84,86 на 1000 дітей 15-17 років [6].

Нещодавні мета-аналізи демонструють, що до 2050 року близько половини населення світу (у Східній Європі до 50,4%) може бути короткозорим, до того ж кількість хворих з високим ступенем міопії збільшиться з 2,7% до 9,8% [7].

Одним з основних аспектів проблеми міопії є її можлива прогресія з розвитком короткозорості високого ступеня через осьове подовження ока та асоційованих з міопією макулопатією, глаукоматозною або глаукомоподібною атрофією зорового нерва, що призводить до значного порушення зору та сліпоти [8]. Серед ускладнень прогресуючої міопії велике значення для необоротного погіршення зору мають також міопічна хоріоїдна неоваскуляризація, макулярна атрофія, макулошизис, макулярний отвір, відшарування сітківки та міопічна тракційна макулопатія.

Крім того, важливі й значні глобальні економічні витрати на лікування та втрати через зниження працездатності населення внаслідок загрозливих для зору ускладнень даної патології [1; 9; 10].

За останні кілька десятиліть було відкрито численні поліморфізми у сотнях генів, які асоціюються з міопією, оскільки контролюють ріст та розвиток структур очного яблука, передачу сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інші біохімічні процеси в оці [11].

Ціль: проаналізувати дані щодо епідеміології, факторів ризику, патогенезу міопії, з'ясувати вплив генетичних поліморфізмів на ризики її виникнення та прогресування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук літературних джерел було проведено за ключовими словами: аномалії рефракції, міопія, короткозорість, генетичні поліморфізми, IGF1, FGF10, PAX6, rs6214, rs339501, rs644242 за допомогою відкритої медичної наукової

бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 320 джерел, з яких для даної статті було відібрано 45.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення та класифікація міопії. Європейське Товариство Офтальмологів, яке в 2021 році у співпраці з Міжнародним Інститутом Міопії представило найбільш актуальну класифікацію короткозорості та її ускладнень, визначає міопію, або короткозорість, як аномалію рефракції, при якій промені світла, що проникають в око паралельно оптичній осі, фокусуються перед сітківкою, коли акомодация ока розслаблена. Зазвичай це є наслідком того, що очне яблуко занадто видовжене, але може бути спричинене надмірно викривленою рогівкою та/або кришталиком з підвищеною оптичною силою [4, 12]. За якісною класифікацією виділяють осьову, рефракційну та вторинну міопію. Кількісні визначення включають низьку міопію ($SER \leq -0,50$ і $> -6,00$ D), високу міопію ($SER \leq -6,00$ D) та пре-міопію ($SER \leq +0,75$ D та $> -0,50$ D у дітей, коли поєднання вихідних параметрів рефракції, віку та інших кількісно вимірюваних факторів ризику міопії забезпечує достатню для початку проведення профілактичних втручань ймовірність розвитку міопії в майбутньому). До структурних ускладнень міопії відносять патологічну міопію (в т. ч. специфічні клінічні стани, характерні для неї - міопічна тракційна макулопатія та глаукомоподібна нейропатія зорового нерва, асоційована з міопією) та міопічну макулярну дегенерацію (діагностичні підвиди – міопічна макулопатія (4 категорії та 2 «плюс»-ознаки) й імовірна міопічна макулярна дегенерація).

Середовищні фактори ризику розвитку міопії. Міопія має складну етіологію, оскільки в її розвитку та прогресуванні важливі не лише генетичні та середовищні фактори, але й їхня взаємодія між собою [13].

За результатами Gutenberg Health Study серед європейців, які закінчили школу після 13 років навчання, міопію мали 50,9%, в той час

серед тих, хто провчився 10 років – 41,6%, 9 років – 27,1% [14]. Ті, хто не отримали середню освіту, мали хворобу лише в 26,9% випадків ($P < 0,001$). Серед учасників PISA-2009 (Program in Secondary Assessment), яка враховує рівень знань учнів з дисциплін читання, математики та природничих наук, було визначено шість регіонів з високим ($>70\%$) рівнем поширеності короткозорості – Шанхай (Китай), Гонконг (Китай), Тайвань, Сінгапур, Японія та Південна Корея. Усі вони увійшли до верхнього квартилю за освітніми показниками [15].

Можливою ланкою, яка пов'язує рівень освіти та поширеність міопії є кропітка робота (та, що виконується на близькій відстані). З нею безпосередньо пов'язане значне відставання акомодатції, яке також розглядається як один з факторів ризику розвитку й прогресування міопії [16]. Нещодавній мета-аналіз 12 когортних і 15 перехресних досліджень показав, що більше часу, витраченого на кропітку діяльність, асоціюється з вищим ризиком короткозорості (OR: 1,14; 95% CI: 1,08-1,20) і що ризик міопії збільшується на 2% (OR: 1,02; 95% CI: 1,01-1,03) на кожен додаткову діоптрійну годину (diopter-hour) кропіткої роботи на тиждень [17].

Одним з середовищних факторів ризику виникнення міопії також вважається недостатній час, проведений на свіжому повітрі [18]. У Гуанчжоу, Китай, було проведено рандомізоване клінічне дослідження на першокласниках з 12 шкіл, в якому до кожного навчального дня додавали одне 40-хвилинне заняття на свіжому повітрі. За 3-річний період частота виникнення міопії у групи втручання склала 30,4%, а у контрольної – 39,5% [19]. Захисний ефект довшого перебування на свіжому повітрі пояснюють низкою можливих механізмів, серед яких більша інтенсивність світла надворі, інший його спектр, включаючи УФ-хвилі, що стимулює вивільнення дофаміну та утворення активних форм вітаміну D, а також збільшеною глибиною різкості [20].

Видима частина спектру сонячного світла також є важливим фактором, що визначає його користь: дослідження на тваринах показали, що червоне світло прискорює розви-

ток міопії, а синє – сповільнює [20]. Однією з найбільш актуальних гіпотез є так звана світло-дофамінова, яка полягає в тому, що при денному світлі вивільнюється ретинальний дофамін, причому з мінімальним циркадним компонентом даного процесу. Дофамін, в свою чергу, сповільнює осьове подовження ока [22].

Згідно з даними NIM Study OR (CI 95%) для міопії у дітей $11,6 \pm 2,2$ років при перегляді телевізору 15-21 годину на тиждень складає 5,40 (4,07-7,26; $P < 0,001$), >21 години – 12,30 (8,93-16,90; $P < 0,001$); при використанні комп'ютера та грі у відеоігри 1-4 години на тиждень – 4,50 (2,33-8,98; $P < 0,001$), >4 годин – 8,10 (4,05-16,20; $P < 0,001$) [23].

Генетичні фактори розвитку міопії. На виникнення та прогресування короткозорості впливають не тільки фактори навколишнього середовища, але й генетичні особливості [11]. Завдяки широкогеномному дослідженню генетичних асоціацій (Genome-Wide Association Study, GWAS) ідентифіковані сотні генів, які мають відношення до розвитку аномалій рефракції та короткозорості, що дало змогу зрозуміти багато молекулярних механізмів розвитку міопії. Ці дослідження показали, що короткозорість є складною ознакою з багатьма генетично обумовленими механізмами порушення внутрішньоклітинної сигналізації сітківки, росту очей і процесу еметропізації. Гени, що асоціюються з міопією, беруть участь у синаптичній передачі, зв'язуванні іонів кальцію, активності катіонних каналів, міжклітинній адгезії, функції плазматичної мембрани, регуляції клітинного циклу та росту клітин. Вплив багатьох з них залежить від дії світла на сітківку [12].

Успадковуваність міопії широко варіює у результатах різних досліджень, оскільки в них відрізняються досліджувані популяції, дизайн, методологія, втім в середньому генетична схильність може пояснювати від 60 до 80% відхилень при аномаліях рефракції. На рівень міопії найбільше впливають кривизна рогівки і осьова довжина очного яблука [24]. Метод дослідження близнюків виявив значну успадковуваність цих параметрів. Так, одне з досліджень показало, що успадковуваність для

кривизни рогівки складає 0,95 (SE 0,11), а для осрової довжини ока – 0,67 (SE 0,14) [25].

Усі гени, асоційовані з розвитком міопії та її ендотипами були відкриті за допомогою різних методик: дослідження взаємозв'язків (Linkage studies), дослідження генів-кандидатів (Candidate gene studies), широкогеномне дослідження генетичних асоціацій (GWAS), аналізування молекулярних шляхів, в яких задіяні гени, виявлені GWAS, секвенування наступного покоління (Next Generation Sequencing, NGS), дослідження взаємодії генів та навколишнього середовища (Gene-Environment interactions) та дослідження впливу епігенетичних факторів [24].

Було виявлено поліморфізми rs10860860, rs2946834, and rs6214 гена IGF1 в локусі MYP3 (12q23.2) [26]. Оцінка асоціації поліморфізмів генів інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF1, IGFBP3 та IGFBP4) у китайській популяції показала зв'язок з вираженою міопією у дорослих осіб, але тільки для IGF1 і поліморфізму rs6214 ($P=2 \times 10^{-3}$) [27]. IGF-1 – це поліпептид, який відіграє важливу роль у проліферації, диференціації та апоптозі клітин. Дані досліджень генетичного картування людини (поліморфізм в локусі MYP3 міг бути відповідальний за 25% міопії серед 51 британської сім'ї [28]), експериментальної індукції міопії на тваринних моделях (у курей ін'єкції IGF-1 в склисте тіло прискорювали осьове подовження ока [29]) та спостереження за зв'язком між неконтрольованою глікемією та короткозорістю у людей (існує гіпотеза, що вуглеводні дієти з високим глікемічним навантаженням можуть сприяти розвитку та прогресуванню міопії, можливо, шляхом впливу на чутливість до інсуліну або підвищення рівня вільно циркулюючого IGF-1 [30]) свідчать про те, що IGF-1 також відіграє важливу роль у контролі росту очного яблука [31].

Спарений блок 6 (PAX6) бере участь у розвитку очей і пов'язаний з кількома очними захворюваннями. Було встановлено, що SNP rs644242 гена PAX6 мав зв'язок із вираженою короткозорістю (OR=1,27; 95% CI: 1,10-1,46; $P=0,001$; $I^2=0\%$), але не з короткозорістю нижчого ступеня [32]. Таким чином, він може бути причетним до розвитку або прогресування

тяжкої короткозорості. В іншому дослідженні із залученням китайського населення, що проживає на Тайвані, було встановлено, що SNPs rs644242 і rs662702 гена PAX6 були пов'язані із сильно вираженою короткозорістю (≤ -11 D). Для CC генотипу в SNP rs662702 на 3'-UTR (зв'язувальний сайт) мікроРНК-328 OR для екстремальної міопії склав 2,1 ($P=0,007$) [33]. Функціональний аналіз показав, що алель ризику (C) мав значно нижчий рівень експресії, ніж алель T ($P=0,0001$), і тому він може знижувати рівень білка PAX6, що значно підвищує ризик короткозорості. Знижень експресії PAX6 в RPE збільшує його проліферацію, але знижує проліферацію клітин склери. Крім того, в RPE зростають рівні TGF-бета-3. У склері збільшується концентрація MMP2, в той час як кількості колагену I типу та інтегрину бета-1 зменшуються [34].

Фактор росту фібробластів-10 (FGF10) може модулювати гени, пов'язані з позаклітинним матриксом, і, отже, він може бути геном схильності до короткозорості. Встановлено зв'язок між SNP rs339501 гена FGF10 і вираженою міопією в популяції китайців Хань [35]. Спостерігалися значущі відмінності між пацієнтами з високою короткозорістю та контрольною групою за частотою алелів (OR=1,268; 95% CI: 1,030-1,560; $P=0,025$), але не в розподілі генотипів ($P=0,059$). Слабкий зв'язок був виявлений у рецесивній моделі (GG проти AG+AA: OR=1,929; 95% CI: 1,004-3,708; $P=0,045$), але не в домінантній моделі ($P=0,072$). Склери короткозорих очей мишей з експериментальною міопією мали вищі рівні мРНК FGF10 в 2,57 рази в порівнянні з контролем ($P=0,018$). G-алель ризику SNP rs339501 FGF10 був пов'язаний із вираженою (≤ -10 D; $P=0,008$) короткозорістю у людини (OR=1,58) та викликав більш високу експресію цього гена у порівнянні з алелем A ($P=0,011$). Зроблено висновок, що FGF10 міг брати участь у розвитку короткозорості. За даними Sun Y. et al. (2024), SNP rs339501 FGF10 значно корелює з високою міопією, а також з помірною міопією в китайській популяції дітей 6-12 років [36].

Зі створенням великих біобанків, подальші GWAS мета-аналізи між крупними консорці-

умами і компаніями зможуть ідентифікувати ще більше нових генів, які збільшують ризик розвитку міопії, що дозволить більш детально розібратись в молекулярних механізмах її патогенезу. З часом секвенування всього геному замінить GWAS і WES, і завдяки цьому будуть з'ясовані генетичні структури, які регулюють поліморфізми ризику міопії. Для повного розуміння механізмів, що лежать в основі міопії, слід зосередитися на розкритті генетичної та епігенетичної архітектури міопії шляхом вивчення взаємодії та впливу інших процесів у відповідних тканинах. Ця концепція включає в себе метиломіку, транскриптоміку, протеоміку та метаболоміку. Майбутні проекти повинні бути спрямовані на збір більшої кількості таких даних про тканини ока і їхній кількісний аналіз за допомогою штучного інтелекту та глибокого навчання. Майбутні функціональні дослідження генів- і локусів-кандидатів також розширять знання про патогенез міопії і покращать можливості медицини у виявленні осіб з груп ризику для більш якісного їхнього лікування, менеджменту, а також профілактики розвитку і ускладнень короткозорості [37].

Патогенез міопії. Еметропія – стан рефракції, при якому падаючі паралельні промені світла від віддалених об'єктів фокусуються на сітківці без напруження акомодатії. Активний регуляторний процес еметропізації гармонізує показник осьової довжини ока (відстань від передньої поверхні рогівки до сітківки вздовж зорової осі) з оптичними силами рогівки і кришталика. Він перебігає в постнатальному періоді життя людини і більшою мірою завершується до 5-6-річного віку [38]. Будь-яке порушення цих висококоординуваних змін призводить до виникнення порушень рефракції, при яких зображення фокусується або позаду (гіперопія, далекозорість), або попереду (міопія, короткозорість) сітківки [39].

Оскільки експериментальні моделі надали докази того, що короткозорість може розвиватися як адаптація до візуальних умов навколишнього середовища за допомогою тих самих механізмів, які протікають при еметропізації, виникнення та прогресування міопії на сучасному етапі розвитку науки вважається резуль-

татом складної взаємодії зорових/середовищних умов і генетичних факторів, які змінюють візуально керований ріст ока таким чином, що механізми контролю даного процесу більше не в змозі координувати ріст ока з розвитком його оптичних компонентів [12; 39].

В ході численних досліджень на людях та тваринах було встановлено, що за патогенезом пришвидшеного поздовжнього росту ока стоять чинники, які можуть впливати на якість зображення на сітківці. Серед них: акомодатія, аберації вищих порядків (АВП, НОА), циркадні ритми, інтенсивність та спектральний склад світла та надмірна стимуляція OFF-шляхів сітківки. Провідним же вважається ретинальне дефокусування [40].

Усі вказані фактори об'єднує те, що вони спричиняють зорову депривацію сітківки, тобто позбавляють її структурованої зорової стимуляції (form deprivation). При цьому вивільняються хімічні медіатори, що призводить до клітинних та біохімічних змін в структурах очного яблука [41]. За Schaeffel F. et al. (2015), зорова депривація сітківки – це стан із замкнутим циклом, при якому порушується зоровий зворотній зв'язок, що в нормі координує ріст та еметропізацію ока [42]. При цьому око не в змозі отримати інформацію про власний стан рефракції і відбувається його неконтрольоване і нерегульоване осьове подовження.

Даний вид міопії є переважно результатом збільшення осьової довжини ока за рахунок, головним чином, його склистої камери, а також стоншення власне судинної оболонки ока та фіброзної склери [39]. Крім того, декілька досліджень відмітили зміни кривизни рогівки та товщини кришталика при цьому стані [43]. Оптичне дефокусування первинно сприймається сітківкою, де перетворюється на молекулярні сигнали, які передаються через сітківковий пігментний епітелій і власне судинну оболонку ока до склери і виливається в її структурні зміни, пов'язані з короткозорістю [40]. При цьому відбуваються також і структурні зміни самої сітківки: прискорюється проліферація попередників її тканини на периферії, що призводить до збільшених нейрогенезу і росту в цілому [44].

На думку деяких авторів [45], внаслідок постійної акомодатії при кропіткій роботі може виникати затримка увеосклерального відтоку водянистої вологи, для протікання якого необхідне раціональне розвантаження війчастого м'яза. При збільшеному ВОТ і зниженій біомеханічній міцності склери відбувається прискорений поздовжній ріст очного яблука.

ВИСНОВКИ

1. Проблема міопії полягає в її високій поширеності в світі, яка невинно зростає, значних глобальних економічних витратах на лікування та втратах через зниження працездатності населення внаслідок загрозливих для зору ускладнень даної патології.
2. В Україні серед хвороб ока та придаткового апарату у дітей найчастіше виявляється саме короткозорість.
3. Гени, поліморфізми в яких асоційовані з міопією, відповідальні за модуляцію росту та розвитку структур очного яблука, передачі сигналу від сітківки до склери, ремоделювання останньої та інших біохімічних процесів в оці, які задіяні в патогенезі короткозорості.
4. Встановлено стійку асоціацію з міопією таких генетичних поліморфізмів як rs6214 гену IGF1, rs339501 гену FGF10 та rs644242 PAX6.
5. З виявленням нових генів, асоційованих з міопією, а також дослідженням епігенетичної архітектури даної патології, з'явиться можливість більш детально розібратись у молекулярних механізмах її патогенезу та зростуть можливості медицини у виявленні осіб з груп ризику для більш якісного їхнього лікування, менеджменту, а також профілактики розвитку і ускладнень короткозорості.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol*. 2017;30(1):3-22. DOI: 10.1016/j.joco.2017.08.009
2. Flanagan J, Fricke T, Morjaria P, Yasmin S. Myopia: a growing epidemic. *Community Eye Health*. 2019;32:9.
3. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-42. DOI: 10.1016/j.opth.2016.01.006
4. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, Rahi J, Resnikoff S, Vitale S, Yannuzzi L. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M20-M30. DOI: 10.1167/iov.18-25957
5. Вітовська ОП, Савіна ОМ. Структура та частота хвороб ока та придаткового апарату у дітей в Україні. *Медичні перспективи*. 2015;3:133-138.
6. Моїсеєнко РО, Михальчук ВМ, Риков СО. Офтальмологічна допомога в Україні за 2014-2017 роки. Аналітично статистичний довідник. КР-й: «ПОЛІУМ». 2018. 314с.
7. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-42. DOI: 10.1016/j.opth.2016.01.006
8. Han X, Liu C, Chen Y, He M. Myopia prediction: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2022;36(5):921-929. DOI: 10.1038/s41433-021-01805-6
9. Smith TS, Frick KD, Holden BA, Fricke TR, Naidoo KS. Potential lost productivity resulting from the global burden of uncorrected refractive error. *Bull World Health Organ*. 2009;87(6):431-7. DOI: 10.2471/blt.08.055673

10. Fricke TR, Holden BA, Wilson DA, Schlenther G, Naidoo KS, Resnikoff S, Frick KD. Global cost of correcting vision impairment from uncorrected refractive error. *Bull World Health Organ.* 2012;90(10):728-38. DOI: 10.2471/BLT.12.104034
11. Mak CY, Yam JC, Chen LJ, Lee SM, Young AL. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review. *Hong Kong Med J.* 2018;24(6):602-609. DOI: 10.12809/hkmj187513
12. Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, Kestelyn P, Jonas JB, De Faber JHN, Januleviciene I, Grzybowski A, Nagy ZZ, Pärssinen O, Guggenheim JA, Allen PM, Baraas RC, Saunders KJ, Flitcroft DI, Gray LS, Polling JR, Haarman AE, Tideman JW, Wolffsohn JS, Wahl S, Mulder JA, Smirnova IY, Formenti M, Radhakrishnan H, Resnikoff S. Update and guidance on management of myopia. *European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. Eur J Ophthalmol.* 2021;31(3):853-883. DOI: 10.1177/1120672121998960
13. Martínez-Albert N, Bueno-Gimeno I, Gené-Sampedro A. Risk Factors for Myopia: A Review. *J Clin Med.* 2023 Sep;12(18):6062. DOI: 10.3390/jcm12186062
14. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, Beutel ME, Pfeiffer N. Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2014;121(10):2047-52. DOI: 10.1016/j.optha.2014.04.017
15. Morgan IG, Rose KA. Myopia and international educational performance. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33(3):329-38. DOI: 10.1111/opro.12040
16. Бушуєва НМ, Коновалова НВ, Храменко НІ, Шакір Дхаєр, Ковтун ОВ. Профілактика порушень акомодатції і міопії у дітей. *Архів офтальмології України.* 2021;9(2):25-28. DOI: 10.22141/2309-8147.9.2.2021.241506
17. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The Association between Near Work Activities and Myopia in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(10): e0140419. DOI: 10.1371/journal.pone.0140419
18. Guggenheim JA, Northstone K, McMahon G, Ness AR, Deere K, Mattocks C, Pourcain BS, Williams C. Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2856-65. DOI: 10.1167/iovs.11-9091
19. He M, Xiang F, Zeng Y, Mai J, Chen Q, Zhang J, Smith W, Rose K, Morgan IG. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(11):1142-8. DOI: 10.1001/jama.2015.10803
20. French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res.* 2013; 114:58-68. DOI: 10.1016/j.exer.2013.04.018
21. Long Q, Chen D, Chu R. Illumination with monochromatic long-wavelength light promotes myopic shift and ocular elongation in newborn pigmented guinea pigs. *Cutan Ocul Toxicol.* 2009;28(4):176-80. DOI: 10.3109/15569520903178364
22. McCarthy D, Lueras P, Bhidé PG. Elevated dopamine levels during gestation produce region-specific decreases in neurogenesis and subtle deficits in neuronal numbers. *Brain Res.* 2007; 1182:11-25. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.08.088
23. Saxena R, Vashist P, Tandon R, Pandey RM, Bhardawaj A, Gupta V, Menon V. Incidence and progression of myopia and associated factors in urban school children in Delhi: The North India Myopia Study (NIM Study). *PLoS One.* 2017;12(12): e0189774. DOI: 10.1371/journal.pone.0189774
24. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, Hammond CJ, Verhoeven VJM, Klaver CCW; CREAM Consortium. IMI - Myopia Genetics Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(3):M89-M105. DOI: 10.1167/iovs.18-25965
25. Klein AP, Suktitipat B, Duggal P, Lee KE, Klein R, Bailey-Wilson JE, Klein BE. Heritability analysis of spherical equivalent, axial length, corneal curvature, and anterior chamber

- depth in the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(5):649-55. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.61
26. Stambolian D. Genetic susceptibility and mechanisms for refractive error. *Clin Genet.* 2013;84(2):102-8. DOI: 10.1111/cge.12180
 27. Mak JY, Yap MK, Fung WY, Ng PW, Yip SP. Association of IGF1 gene haplotypes with high myopia in Chinese adults. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(2):209-28. Farbrother JE, Kirov G, Owen MJ, Pong-Wong R, Haley CS, Guggenheim JA. Linkage analysis of the genetic loci for high myopia on 18p, 12q, and 17q in 51 U.K. families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(9):2879-85.
 29. Feldkaemper MP, Neacsu I, Schaeffel F. Insulin acts as a powerful stimulator of axial myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(1):13-23. DOI: 10.1167/iovs.08-1702
 30. Ritchey ER, Zelinka CP, Tang J, Liu J, Fischer AJ. The combination of IGF1 and FGF2 and the induction of excessive ocular growth and extreme myopia. *Exp Eye Res.* 2012; 99:1-16. DOI: 10.1016/j.exer.2012.03.019
 31. Metlapally R, Ki CS, Li YJ, Tran-Viet KN, Abbott D, Malecaze F, Calvas P, Mackey DA, Rosenberg T, Paget S, Guggenheim JA, Young TL. Genetic association of insulin-like growth factor-1 polymorphisms with high-grade myopia in an international family cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4476-9. DOI: 10.1167/iovs.09-4912
 32. Tang SM, Ma L, Lu SY, Wang YM, Kam KW, Tam POS, Young AL, Pang CP, Yam JCS, Chen LJ. Association of the PAX6 gene with extreme myopia rather than lower grade myopias. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(4):570-574. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311327
 33. Liang CL, Hsi E, Chen KC, Pan YR, Wang YS, Juo SH. A functional polymorphism at 3'UTR of the PAX6 gene may confer risk for extreme myopia in the Chinese. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3500-5. DOI: 10.1167/iovs.10-5859
 34. Chen KC, Hsi E, Hu CY, Chou WW, Liang CL, Juo SH. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2732-9. DOI: 10.1167/iovs.11-9272
 35. Jiang X, Tong T, Xia N, Wu L, Zhang C, Zhang Y, Li RX. Association study of fibroblast growth factor 10 (FGF10) rs399501 polymorphism with susceptibility to high myopia in a Chinese population. *Ophthalmic Genet.* 2021;42(3):239-242. DOI: 10.1080/13816810.2021.1881980
 36. Sun Y, Li Z, Wang Z, He X, Yu S, Hu L, Xu L, He W. Association of 10 Genetic Variations and 10 Environmental Factors with Myopia of Different Severities in Different Age Groups of People in Northeast China. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024;29(1):9. DOI: 10.31083/j.fbl2901009
 37. Tedja MS, Haarman AE, Meester-Smoor MA, et al. The genetics of myopia. In: Ang M, Wong TY, editors. *Updates on myopia.* Springer; 2020. pp. 95–132. DOI: 10.1007/978-981-13-8491-2_5
 38. Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye (Lond).* 2014;28(2):169-79. DOI: 10.1038/eye.2013.276
 39. Chakraborty R, Read SA, Vincent SJ. Understanding myopia: pathogenesis and mechanisms. In: Ang M, Wong TY (eds.) *Updates on myopia. A clinical perspective.* 1st ed. Singapore: Springer, 2020, pp.65–95.
 40. Troilo D, Smith EL 3rd, Nickla DL, Ashby R, Tkatchenko AV, Ostrin LA, Gawne TJ, Pardue MT, Summers JA, Kee CS, Schroedl F, Wahl S, Jones L. IMI - Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(3):M31-M88. DOI: 10.1167/iovs.18-25967
 41. Metlapally R, Wildsoet CF. Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 134:241–8. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.005
 42. Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom.* 2015;98(6):507-17. DOI: 10.1111/cxo.12312
 43. Qiao-Grider Y, Hung LF, Kee CS, Ramamirtham R, Smith EL 3rd. Nature of the refractive errors in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with experimentally induced ametropias. *Vision Res.* 2010;50(18):1867-81. DOI: 10.1016/j.visres.2010.06.008

44. Tkatchenko AV. Whole-mount BrdU staining of proliferating cells by DNase treatment: application to postnatal mammalian retina. *Biotechniques*. 2006;40(1):29-30, 32. DOI: 10.2144/000112094
45. Кошиць ІН, Світлова ВВ. Механізм формування адекватної довжини ока в нормі та метаболічна теорія патогенезу набутої міопії. *Офтальмологічний журнал*. 2011; 5:4-23.

Article history:

Received: 24.08.2024

Revision requested: 28.08.2024

Revision received: 03.09.2024

Accepted: 25.09.2024

Published: 30.09.2024

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESS OF MYOPIA

Tarambula S. Yu

National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

tarambula91@ukr.net

Background. The urgency of the problem of myopia lies primarily in its high prevalence in the world. In addition, the global economic costs of treatment and losses due to reduced working capacity of the population due to vision-threatening complications of this pathology are important and significant. In Ukraine, among the diseases of the eye and accessory apparatus in children, myopia is most often detected. According to the most recent data, by 2050, more than half of the population of Eastern Europe may have this refraction anomaly. Over the past few decades, numerous polymorphisms have been discovered in hundreds of genes that are associated with myopia because they control the growth and development of eyeball structures, signal transmission from the retina to the sclera, remodeling of the latter, and other biochemical processes in the eye.

Genes whose polymorphisms are associated with myopia are responsible for modulating the growth and development of eyeball structures, signal transmission from the retina to the sclera, remodeling of the latter, and other biochemical processes in the eye that are involved in the pathogenesis of myopia. A stable association with myopia was established for such genetic polymorphisms as rs6214 of the IGF1 gene, rs339501 of the FGF10, and rs644242 of PAX6. With the discovery of new genes associated with myopia, as well as the study of the epigenetic architecture of this pathology, it will be possible to understand in more detail the molecular mechanisms of its pathogenesis, and the possibilities of medicine will increase in identifying individuals from risk groups for better treatment, management, and prevention of myopia development and complications.

Conclusion. The data on the epidemiology, risk factors, pathogenesis of myopia were analyzed and systematized, and the influence of genetic polymorphisms on the risks of its occurrence and progression was clarified.

Key words: refractive errors, myopia, myopia, genetic polymorphisms, IGF1, FGF10, PAX6, rs6214, rs339501, rs644242.