

УДК: 617.753.2–036.17–07+57.083.3

Экспрессия молекулярных маркеров ранней и поздней активации лимфоцитов и маркера аутоиммунного процесса у больных с прогрессирующей миопией

Н. А. Ульянова¹, канд. мед. наук; Л. Н. Величко², канд. мед. наук; А. В. Богданова², канд. биол. наук

¹ Одесский национальный медицинский университет, кафедра офтальмологии

² ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: ulyanova@ukr.net

Вступ. При прогресуючій міопії часто спостерігаються різноспрямовані зміни імунологічного статусу, зазначається дисбаланс імунорегуляторних механізмів організму, як у бік активації імунної системи, так і в бік імунодефіцитного стану, що вимагає подальших досліджень залежності між змінами імунологічного статусу організму та прогресуванням міопії.

Мета роботи: вивчення Т-клітинного і гуморального імунітету та особливостей функціональної активності рецепторного апарату лімфоцитів, а також визначення можливості модифікації рецепторного апарату лімфоцитів за допомогою різних препаратів (берлетіон, глутоксим, тівортін) у підлітків з прогресуючою міопією.

Матеріал і методи. Обстежено 30 хворих з прогресуючою міопією. У всіх хворих проводилося визначення показників Т-клітинного (CD 3, CD 4, CD 8) та гуморального імунітету (CD 19, IgA, IgM, IgG), природних кілерних клітин CD 16, а також рівня експресії маркерів активації лімфоцитів імуногістохімічним методом. Оцінювали експресію маркерів активації CD 7, CD 25, CD 38, CD 45, CD 54, CD 95, CD 150 та маркеру аутоімунного процесу CD 5. In vitro лімфоцити культивували з препаратами берлетіон, глутоксим, тівортін.

Результати. У хворих з прогресуючою міопією спостерігається вірогідне підвищення кількості Т-хелперів, імунорегуляторного індексу, кількості у сироватці крові Ig A, а також збільшення експресії рецепторних молекул активації лімфоцитів і маркера аутоімунного процесу порівняно з групою здорових донорів, що свідчить про мобілізацію функціональних резервів клітин імунної системи. Спільне культивування препаратів і лімфоцитів периферичної крові хворих з прогресуючою міопією диференційовано змінює експресію рецепторних молекул активації лімфоцитів. Збільшення експресії CD 7, CD 25, CD 45, на тлі незмінності експресії CD 5 молекул при культивуванні з препаратами берлетіон, глутоксим, тівортін свідчить про збалансоване підвищення функціональної активності лімфоцитів.

Ключевые слова: миопия, маркеры активации лимфоцитов.

Ключові слова: міопія, маркери активації лімфоцитів.

Expression of molecular markers of early and late lymphocyte activation and markers of autoimmune processes in patients with progressive myopia

N. A. Ulyanova¹, L. M. Velichko², O. V. Bogdanova²

¹ Odessa National Medical University

² State Institution The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine; Odessa, (Ukraine)

Introduction. In progressive myopia opposite changes are often observed in the immunological status, there is imbalance of the immunoregulatory mechanisms of the body, both in the direction of activation of the immune system, and in the direction of immunodeficient state that requires further investigation depending on the immunological status of the organism changes and progression of myopia.

Objective: To study the T-cell-mediated and humoral immunity and peculiarities of the functional activity of the receptor apparatus of lymphocytes as well as study of the possibility of modifying lymphocyte receptor system by means of various drugs (berletion, glutoxim, tivortin) in adolescents with progressive myopia.

Material and methods. 30 patients with progressive myopia were examined. All patients underwent determination of T-cell (CD 3, CD 4, CD 8) and humoral immunity (CD 19, IgA, IgM, IgG), natural killer cells CD 16, and the expression level of lymphocyte activation markers by immunohistochemistry. There were evaluated expression of activation markers CD7, CD 25, CD 38, CD 45, CD 54, CD 95, CD 150 and a marker of the autoimmune process CD 5. In vitro lymphocytes were cultured with drugs berletion, glutoxim, tivortin.

Results. The patients with progressive myopia were marked to have increase in the number of T-helper cells, increased immunoregulatory index and content of Ig A as well as increased expression of the receptor molecules and markers of lymphocyte activation of the autoimmune process, which indicated the functional reserve mobilization of the immune system cells. Co-cultivation of drugs and peripheral blood lymphocytes of the patients with progressive myopia differentially alters the expression of the receptor molecules lymphocyte activation. Increased expression of CD7, CD 25, CD 45 against the background of the immutability of the expression CD 5 molecules when cultured with drugs berletion, glutoxim, tivortin indicates a balanced increase in the functional activity of lymphocytes.

Key words: myopia, markers of lymphocyte activation.

Введение. Иммунологический фактор патогенеза прогрессирования миопии в настоящее время достаточно широко обсуждается в научных кругах [8, 9]. Актуальность изучения иммунологического статуса у пациентов с прогрессирующей миопией обусловлена тем, что миопия является мультифакторным заболеванием, и, основываясь на положениях, высказанных академиком В. П. Филатовым о связи прогрессирования близорукости с общим состоянием организма, необходимым является более детальное изучение как можно большего количества факторов, формирующих предрасположенность к ее прогрессированию.

Процесс прогрессирования миопии носит скачкообразный характер и сопряжен с периодами наиболее активного роста. Учитывая, что подростковый период рассматривается как физиологический нагрузочный тест на организм и отличается особой чувствительностью к различным экзогенным факторам, прогрессирование миопии в этом возрасте можно рассматривать с позиций нарушения адаптационных механизмов нейрогуморальной регуляции [4], и, как следствие, изменения иммунного статуса.

При близорукости часто выявляются разнонаправленные изменения иммунологического статуса, обусловленные функциональной недостаточностью регулирующих систем организма [5, 6].

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы являлось изучение Т-клеточного и гуморального иммунитета и особенностей функциональной активности рецепторного аппарата лимфоцитов, а также возможности модификации рецепторного аппарата лимфоцитов при помощи различных препаратов (берлетин, глютоксим, тивортин) у подростков с прогрессирующей миопией.

Материал и методы

Клинические наблюдения проведены на базе кафедры офтальмологии Одесского национального медицинского университета с информированного согласия пациентов и их родителей. Под наблюдением находились 30 подростков в возрасте от 14 до 16 лет с прогрессирующей миопией. Все пациенты состояли на диспансерном учете по поводу миопии. Согласно ретроспективному анализу амбулаторных карт, у всех отмечалось быстрое прогрессирование миопии. Больным произведено стандартное офтальмологическое обследование. Средний сферический эквивалент рефракции глаз в группе наблюдения на момент проведения иммунологических тестов составлял $(-4,75^D \pm 0,12)$, аксиальный размер глаз по данным УЗ-эхобиометрии — $(25,3 \pm 0,09)$ мм. В группе сравнения было 15 здоровых доноров того же возрастного-полового состава без аномалий рефракции.

Всем больным проводилось определение показателей Т-клеточного (CD 3, CD 4, CD 8) и гуморального иммунитета (CD 19, IgA, IgM, IgG), естественных киллерных клеток CD 16, а также уровня экспрессии маркеров активации лимфоцитов иммуногистохимическим методом [3] на базе лаборатории иммунологических исследований ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». Использованы моноклональные антитела, произведенные группой биотехнологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиологии им. Р. Е. Кавецкого НАМН Украины. Для иммунофенотипирования использовали панель специфических одноименных моноклональных антител: CD 5, CD 7, CD 25, CD 38, CD 45, CD 54, CD 95, CD 150. In vitro лимфоциты культивировали с препаратами берлетин, глютоксим, тивортин.

При статистической обработке полученных данных использовали дисперсионный анализ, в случае, если нулевая гипотеза отвергалась, применяли критерий Ньюмена-Кейлса.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований у больных с прогрессирующей миопией было установлено достоверное увеличение абсолютного и отно-

Таблица 1. Иммунологический статус больных с прогрессирующей миопией

Иммунологические показатели	Здоровые доноры, n=15	Больные прогрессирующей миопией, n=30
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	5,9 \pm 0,1	6,05 \pm 0,1
Абсолютное кол-во лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	1,75 \pm 0,03	1,69 \pm 0,01
Относительное кол-во лимфоцитов (%)	30 \pm 1,1	28 \pm 0,9
Абсолютное кол-во Т-лимфоцитов CD 3 (кл/мкл)	980 \pm 17,0	945 \pm 10,2
Относительное кол-во Т-лимфоцитов CD 3 (%)	57 \pm 1,0	55 \pm 0,9
Абсолютное кол-во Т-хелперов/индукторов CD 4 (кл/мкл)	674 \pm 15,1	889 \pm 9,8*
Относительное кол-во Т-хелперов/индукторов CD 4 (%)	44 \pm 0,9	50 \pm 0,7*
Абсолютное кол-во Т-супрессоров/цитотоксических CD 8 (кл/мкл)	186 \pm 7,1	169 \pm 5,6
Относительное кол-во Т-супрессоров/цитотоксических CD 8 (%)	13 \pm 0,4	13 \pm 0,3
Абсолютное кол-во В-лимфоцитов CD 19 (кл/мкл)	309 \pm 9,0	507 \pm 8,7
Относительное кол-во В-лимфоцитов CD 19 (%)	14 \pm 0,5	16 \pm 0,4
Иммунорегуляторный индекс CD 4/CD 8	3,67 \pm 0,1	4,8 \pm 0,1*
Абсолютное кол-во ЕК-клеток CD 16 (кл/мкл)	240 \pm 21,7	123 \pm 9,1*
Относительное кол-во ЕК-клеток CD 16 (%)	13,1 \pm 0,5	8 \pm 0,4*
IgA (г/л)	1,65 \pm 0,05	2,75 \pm 0,03*
IgM (г/л)	1,1 \pm 0,03	1,25 \pm 0,02
IgG (г/л)	14,2 \pm 0,41	13,4 \pm 0,35

Примечание. * — $p < 0,05$ статистические отличия от показателей доноров.

сительного содержания Т-хелперов по сравнению с группой здоровых доноров: их уровень составил (674,0 \pm 15,1) кл/мкл и (889,0 \pm 9,8) кл/мкл ($p < 0,05$) или 44,0 \pm 0,9 и (50,0 \pm 0,7) % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

У пациентов с прогрессирующей миопией было отмечено снижение абсолютного и относительного содержания естественных киллеров по сравнению с группой здоровых доноров: (240,0 \pm 21,7) кл/мкл и (123,0 \pm 9,1) кл/мкл ($p < 0,05$) или (13,1 \pm 0,5) % и (8,0 \pm 0,4) % ($p < 0,05$) соответственно.

Иммунорегуляторный индекс был значимо выше у пациентов с прогрессирующей миопией по сравнению с группой здоровых лиц и составил 7,8 \pm 0,1 и 3,67 \pm 0,1 соответственно ($p < 0,05$).

При изучении показателей гуморального звена иммунитета у больных прогрессирующей миопией было отмечено достоверное увеличение концентрации Ig A. Его содержание составило (2,75 \pm 0,03) г/л, а в группе здоровых доноров его уровень составил (1,65 \pm 0,05) г/л ($p < 0,05$).

Следует отметить, что полученные нами результаты подтверждаются данными иммунологических исследований, проведенных ранее в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» у больных прогрессирующей миопией [1, 2].

В настоящее время имеются убедительные данные о роли функций иммунной системы как в развитии системных заболеваний, так и прогрессировании близорукости. Иммунодефицитные состояния организма осложняют тяжесть клинического течения патологических процессов и значительно ухудшают прогноз любого заболевания [4].

Для более углубленного изучения функционального состояния клеток иммунной системы определялась экспрессия лимфоидными клетками маркеров ранней и поздней активации, что позволило бы оценить степень активации, пролиферации и дифференцировки, а также функциональную активность клеток иммунной системы при прогрессирующей миопии.

У больных прогрессирующей миопией обнаружены выраженные отличия экспрессии молекулярных маркеров ранней и поздней активации лимфоцитов периферической крови по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Существенное увеличение экспрессии практически всех активационных молекул у больных основной группы по сравнению с группой здоровых доноров можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции клеток иммунной системы на воздействие стрессогенного фактора слабой силы (табл. 2).

Нами установлено достоверное повышение относительного и абсолютного уровня экспрессии антигена CD 5 на лимфоцитах периферической крови. У больных прогрессирующей миопией он составил (227,0 \pm 18,3) кл/мкл и (13,8 \pm 0,64) %, тогда как в группе здоровых доноров (110,3 \pm 1,93) кл/мкл и (9,1 \pm 0,4) % соответственно ($p < 0,05$).

Повышение уровня экспрессии на лимфоцитах антигена CD 5 ассоциируется с аутоиммунным процессом. Содержание субпопуляций лимфоцитов с высоким уровнем экспрессии CD 5 у больных прогрессирующей миопией, свидетельствует о наличии аутоиммунного компонента в патогенезе развития данной патологии.

Полученные нами результаты согласуются с исследованиями, проведенными ранее [1, 2, 5]. Их

Таблица 2. Уровень экспрессии молекулярных маркеров ранней и поздней активации лимфоцитов и маркера аутоиммунного процесса у больных прогрессирующей миопией

Иммунологические показатели	Здоровые доноры n=15		Больные прогрессирующей миопией n=30	
	Абсолютное содержание (кл/мкл)	Относительное содержание (%)	Абсолютное содержание (кл/мкл)	Относительное содержание (%)
CD 5	110,3±1,93	9,1±0,4	227±18,3*	13,8±0,64*
CD 7	95,7±8,4	8,4±0,6	317±19,9*	18,7±1,62*
CD 25	149,6±7,5	10,9±0,5	306±14,2*	18,7±1,21*
CD 38	141,6±5,5	10,4±0,6	353±12,3*	22,4±1,7*
CD 45	105,1±4,9	9,0±0,9	382±11,6*	23,8±1,57*
CD 54	115,9±4,8	8,5±0,8	382±16,5*	24,0±1,42*
CD 95	134,1±6,2	9,4±0,4	225±18,5	13,7±0,65
CD 150	145,8±6,6	10,4±0,6	328±17,8*	20,2±1,36*

Примечание. * — $p < 0,05$, достоверность статистических отличий от показателей доноров.

авторы указывают на развитие ряда аутоиммунных состояний при близорукости, развитие деструктивных изменений, характерных для близорукости, что может быть проявлением аутоиммунного процесса. Доказано участие иммунной системы в генезе наследования миопии по антигенам В-7, В-8, В-12, HLA системы [7].

При исследовании уровня экспрессии маркеров ранней активации лимфоцитов CD 7, CD 25, CD 38, CD 45, CD 54, CD 150 у больных прогрессирующей миопией отмечено достоверное увеличение абсолютного и относительного их содержания по сравнению с группой здоровых доноров. Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне активации лимфоцитов периферической крови при прогрессирующей миопии. Прогрессирование миопии сопровождается высоким уровнем напряженности иммунитета.

Высокоактивированные лимфоциты в норме подвергаются апоптозу через так называемый «рецептор гибели» FAS — CD 95 (маркер поздней активации), который при перекрестном связывании своим лигандом (FAS-L) приводит к активации каспазного каскада через каспазу-8 и, в итоге, к гибели высокоактивированных лимфоцитов через апоптоз. У больных прогрессирующей миопией уровень экспрессии FAS CD 95 достоверно не отличался

от данного показателя в группе здоровых доноров. Уровень экспрессии FAS CD 95 является важнейшим регуляторным механизмом контроля активированных лимфоцитов, обеспечивая тем самым толерантность к собственным тканям.

У больных прогрессирующей миопией отмечен достоверно более высокий уровень экспрессии маркеров ранней активации лимфоцитов по сравнению с группой здоровых доноров, при этом уровень экспрессии маркера апоптоза CD 95, обеспечивающего элиминацию активированных лимфоцитов, достоверно не отличался от данного показателя у здоровых доноров.

Важным условием для назначения наиболее оптимального лечения является изучение изменений функциональной активности клеток иммунной системы при культивировании с определенным препаратом. В результате культивирования лимфоцитов с препаратами, улучшающими метаболические процессы, у пациентов отмечается разнонаправленная динамика экспрессии рецепторных молекул (табл. 3). У всех обследуемых значительно увеличился уровень экспрессии CD 7, CD 25 и CD 45 молекул после культивирования с препаратами (берлитионом, глутоксимом и тивортином).

Маркер активации CD 7 — самый ранний маркер Т-клеточной дифференцировки (экспрессируется

Таблица 3. Экспрессия молекулярных маркеров ранней и поздней активации и маркера аутоиммунного процесса на лимфоцитах больных прогрессирующей миопией после совместного культивирования с препаратами in vitro

Иммунологические показатели (%)	Здоровые доноры n=15	Больные прогрессирующей миопией n=30			
		До культивирования	После культивирования		
			Берлитион	Глутоксим	Тивортин
CD 5	9,1±1,1	14,8±1,51	16,7±1,44	14,5±0,99	14,4±1,62
CD 7	8,4±1,6	16,0±1,11	24,8±1,26*	22,1±1,0*	24,1±0,98*
CD 25	10,9±2,5	19,5±0,99	31,5±1,92*	29,7±1,11*	26,4±0,73*
CD 38	10,4±1,6	17,9±1,49	19,7±1,24	19,5±1,89	20,7±1,58
CD 45	9,0±1,9	16,1±1,13	26,0±2*	28,1±1,27*	20,1±0,91*
CD 54	8,5±1,8	17,2±1,47	17,1±0,86	17,6±1,31	17,8±1,44
CD 95	9,4±2,4	24,3±1,45	19,3±1,86	17,1±0,89*	20,8±1,19
CD 150	10,4±2,6	16,0±1,49	16,7±1,22	15,9±1,04	16,1±1,72

Примечания: * — $p < 0,05$ статистические отличия до и после культивирования.

лимфоцитами еще до их миграции в тимус). CD 25 — экспрессируется на активных Т- и В-лимфоцитах (низкоаффинный рецептор к интерлейкину-2). Экспрессия трансмембранного гликопротеина — CD 45 (общелейкоцитарный антиген) различается у функционально нормальных (более высокая экспрессия) и патологически измененных клеток (снижена, в частности, у бластных лейкоцитов).

Важным результатом культивирования с препаратами является неизменность экспрессии на лимфоцитах периферической крови CD 5 рецептора, поскольку CD 5 В-клетки не подвергаются селекции и являются источником полинеспецифических антител (класса IgM) — важного звена в развитии аутоиммунной патологии и лимфопролиферативных процессов. Неизменность уровня экспрессии CD 5 молекул можно рассматривать как позитивный эффект, поскольку данный показатель является маркером аутоиммунного процесса. В это же время экспрессия CD 95 молекул (представитель семейства рецепторов фактора некроза опухоли) достоверно снизилась при культивировании с глутоксимом и не изменилась при культивировании с препаратами берлетион и тивортин. Высокую экспрессию данного рецептора рассматривают как один из главных показателей готовности клетки к апоптозу (связывание CD 95 с Fas — лигандом индуцирует в клетках апоптоз).

Увеличение экспрессии CD 25 после культивирования со всеми препаратами свидетельствует об улучшении регуляторной функции лимфоцитов. Данная регуляторная субпопуляция лимфоцитов предотвращает реализацию эффекторного потенциала высокоактивированных клеток иммунной системы.

Таким образом, увеличение экспрессии рецепторных молекул CD 7, CD 25 и CD 45 после культивирования с иммуностропными препаратами можно расценивать как мобилизацию функциональных резервов клеток иммунной системы. Следует отме-

тить, что наблюдаемый рост экспрессии большого числа различных рецепторных молекул у больных прогрессирующей миопией может приводить к быстрому истощению клеток иммунной системы, с возможным развитием либо усугублением течения патологических процессов в организме. Неизменность экспрессии CD 5 молекул, а также увеличение экспрессии регуляторной молекулы CD 25 в результате культивирования с лекарственными препаратами свидетельствует о более адекватной реакции клеток и вероятном стресс-лимитирующем воздействии в виде снижения риска возникновения и усугубления патологических состояний.

Выводы

1. У больных прогрессирующей миопией выявлено достоверное повышение абсолютного и относительного содержания Т-хелперов, значимое снижение абсолютного и относительного количества естественных киллерных клеток, повышение иммунорегуляторного индекса и содержания в сыворотке крови иммуноглобулина А, по сравнению с показателями здоровых доноров.

2. При прогрессировании миопии отмечено значимое увеличение экспрессии рецепторных молекул ранней активации лимфоцитов CD 7, CD 25, CD 38, CD 45, CD 54, CD 150 и маркера аутоиммунного процесса CD 5, что свидетельствует о мобилизации функциональных резервов клеток иммунной системы.

3. Совместное культивирование иммуномодулирующих препаратов (берлетион, глутоксим, тивортин) и лимфоцитов периферической крови больных с прогрессирующей миопией дифференцированно изменяет экспрессию рецепторных молекул активации лимфоцитов. Увеличение экспрессии CD 7, CD 25, CD 45, на фоне неизменности экспрессии CD 5 молекул в результате культивирования свидетельствует о сбалансированном повышении функциональной активности лимфоцитов.

Литература

1. Бушуева Н. Н. Критерии прогрессирования близорукости у детей и подростков и хирургические методы лечения с использованием: биоинертного синтетического материала: автореф. дис. ... доктора мед. наук: спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / Н. Н. Бушуева. — Одесса, 1995. — 32 с.
2. Бушуева Н. Н. Прогрессирующая миопия (прогнозирование, лечение, склеропластические операции) / Н. Н. Бушуева // Офтальмол. журн. — 1998. — № 1. — С. 1–8.
3. Глузман Д. Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д. Ф. Глузман, Л. М. Складенко, В. А. Надгорная, И. А. Крячок. — К: Морион, 2003. — С. 6–15.
4. Иванова Н. В. Приобретенная миопия: интеграция факторов риска развития и прогрессирования / Н. В. Иванова, Г. И. Кондратюк // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16. — № 3 (Ч. 2). — С. 171–176.
5. Онуфрийчук О. Н. Закономерности поздней фазы рефрактогенеза и критерии прогнозирования «школьной» миопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / О. Н. Онуфрийчук. — М., 2006. — 24 с.
6. Петрова Е. Б. Некоторые нейроиммунологические характеристики миопии различной степени тяжести: автореф. дис. ... канд. биол. наук: спец. 03.00.13 «Физиология» / Е. Б. Петрова. — Тюмень, 2005. — 20 с.
7. Шерозия М. А. Некоторые аспекты патогенеза и лечения прогрессирующей миопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Шерозия. — Тбилиси, 1989. — 24 с.

8. **Cassagne M.** Pathophysiology of myopia: nature versus nurture / M. Cassagne, F. Malecaze, V. Soler // J. Fr. Ophthalmol. — 2014. — V. 37. — № 5. — P. 407–414.
9. **Myrowitz E. H.** Juvenile myopia progression, risk factors and interventions / E. H. Myrowitz // Saudi J. Ophthalmol. — 2012. — V. 26. — № 3. — P. 293–297.

Поступила 26.11.2014

References

1. **Bushuieva NN.** Criteria for progression of myopia in children and adolescents and surgical methods of treatment using bioinert synthetic material: author's thesis for Doctor of Med. Science. 14.00.08. Eye Diseases. Odessa, 1995. 32 p.
2. **Bushuieva NN.** Progressive myopia (prediction, treatment, scleroplastic operations). Ophthalmol Zh. 1998;1:1–8. In Russian.
3. **Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaia VA, Kryachok IA.** Diagnostic of immunocytochemistry tumors. K.:Morion;2003. 6–15. In Russian.
4. **Ivanova NV, Kondratyuk GI.** Acquired myopia: the integration of risk factors and progression. Tavricheskii medicobiologicheskii vestnik. 2013;16(3):171–6. In Russian.
5. **Onufriichuk ON.** Regularities the late phase refractogenesis and criteria for predicting the «school» of myopia: Author's thesis for Cand. Of Med. Science. M.; 2006. 24 p.
6. **Petrova EB.** Some characteristics neyroimmunologicheskies myopia of varying severity: Author's thesis for Cand. Of Med. Science. 03.00.13. Physiology. Tumen, 2005. 20 p.
7. **Sherozia MA.** Aspects of the pathogenesis and treatment of progressive myopia: Author's thesis for Cand. Of Med. Science. Tbilisi, 1989. 24 p.
8. **Cassagne M, Malecaze F, Soler V.** Pathophysiology of myopia: nature versus nurture. J. Fr. Ophthalmol. 2014;37(5):407–14.
9. **Myrowitz EH.** Juvenile myopia progression, risk factors and interventions. Saudi J. Ophthalmol. 2012;26(3):293–7.

Received 26.11.2014