

Н. А. Ульянова

Одесский национальный медицинский университет

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННОЙ ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕНЕЗА МИОПИИ

Существующие теории миопии основываются на изменении оптической системы глаза на фоне нарушения аккомодации и слабости соединительной ткани склеры, при этом они мало учитывают нарушения регуляции жизнедеятельности тканей оболочек глаза в процессе формирования миопии.

Цель: изучить механизмы инициации и прогрессирования миопии связанные с дизрегуляторными процессами вызванными хроническим стрессом, нарушениями нервной деятельности, генетически детерминированными особенностями метаболизма.

Материал и методы. В эксперименте, у крыс моделировали депривационную миопию; миопию на фоне хронического стресса, у животных с быстрым и медленным типом ацетилирования. После завершения моделирования миопии у части животных воспроизводили хронический стресс или нарушение нервной деятельности. Оценивали рост переднезаднего размера глаза.

Результаты. После завершения моделирования депривационной миопии, темпы роста глаза снижаются до физиологических показателей. Воспроизведение нарушений высшей нервной деятельности методом «сшибки» нервных процессов после завершения моделирования депривационной миопии приводит к увеличению темпов роста переднезаднего размера глаза, воспроизведение хронического эмоционально-болевого стресса не сопровождается подобным эффектом. Наличие фенотипа медленного ацетилирования является предрасполагающим фактором к прогрессированию миопии, хронический стресс, в свою очередь, реализующим.

Вывод. Экспериментальные данные о влиянии нарушений высшей нервной деятельности на прогрессирование миопии, клинические данные о наличии психоэмоциональных нарушений у миопов, изменения афферентации сетчатки вследствие дефокуса, нарушения аккомодации и генетически детерминированные особенности метаболизма, предрасполагающие к миопии, формируют единую патологическую морфофункциональную систему при возникновении и прогрессировании заболевания, что позволяет предложить дизрегуляторную гипотезу патогенеза миопии.

Ключевые слова: миопия, дизрегуляторная патология, стресс

Миопия является мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого реализуется множество факторов таких, как генетическая предрасположенность, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, состояние организма в целом. Все существующие теории миопии являются логичными и последовательными, однако, ключевые из них основываются на изменении оптической системы глаза на фоне нарушения аккомодации и слабости соединительной ткани склеры [1]. Отличительной чертой существующих теорий является то, что они в минимальной степени учитывают нарушения регуляции жизнедеятельности тканей оболочек глаза в процессе формирования миопии. Рассмотрение патогенеза миопии с позиций теории дизрегуляторной патологии, по нашему мнению, позволит устранить существующие недостатки, предложить новую дизрегуляторную гипотезу патогенеза миопии и разработать новые подходы к лечению заболевания.

Цель работы изучить механизмы инициации и прогрессирования миопии связанные с дизре-

гуляторными процессами вызванными хроническим стрессом, нарушениями нервной деятельности, генетически детерминированными особенностями метаболизма.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены в экспериментально-биологической клинике Одесского национального медицинского университета с соблюдением принципов биоэтики, изложенных в Хельсинской декларации и Законе Украины «О защите животных от жестокого отношения» (№ 1759-VI от 15.12.2009) и учетом рекомендаций по проведению научных морфологических исследований [2]. У крыс линии Вистар моделировали депривационную миопию путем блефарорафии [3] в течение 14 дней с 14-х по 30-е сутки жизни – 1 группа, миопия на фоне затравки животных аминотриазолом – 2 группа. По завершении моделирования депривационной миопии, на 14-е сутки после блефарорафии, у животных расшивали веки и наблюдали за про-

грессированием миопии в течение 30 дней (группа 3); через 10 дней после снятия швов с век моделировали хронический стресс [4] (группа 4) и через 10 дней после снятия швов с век моделировали нарушения высшей нервной деятельности [5] (группа 5). Контроль прогрессирования миопии проводили через 30 суток после снятия швов (возраст животных на момент контроля составлял 60 дней). Отдельную группу составляли животные с предварительно установленным типом ацетиляции, у которых моделировали только миопию и депривационную миопию на фоне хронического стресса. После выведения животных из эксперимента, измеряли переднезадний размер (ПЗР) глазного яблока. Статистическая обработка данных проведена с использованием дисперсионного анализа. В случае, если нулевая гипотеза отвергалась, использовали критерий Ньюмена-Кейлса.

Результаты исследований и их обсуждение

Существует три вида/этапа дизрегуляции: транзиторная дизрегуляция, дизрегуляционная патология, дизрегуляционная болезнь [6, 7]. Спазм аккомодации может быть рассмотрен как транзиторная дизрегуляция, сама миопия – дизрегуляционная патология, высокая осложненная миопия – дизрегуляционная болезнь. Существует количественная и качественная дизрегуляция [8, 9]. Примером количественной дизрегуляции при миопии можно считать развитие спазма аккомодации. Качественная дизрегуляция иллюстрируется дискоординированным ростом глазного яблока у детей, когда увеличение ПЗР, направленное на превращение гиперметропического глаза у ребенка в эметропический, трансформируется в развитие миопии.

Чтобы подтвердить или опровергнуть данные предположения были проведены экспериментальные исследования и клинические наблюдения. В эксперименте нами использована депривационная модель миопии, основанная на нарушении передачи информационного сигнала от сетчатки в центральный отдел зрительного анализатора, что приводит к росту глазного яблока у крысы, интенсивнее, чем у интактных животных за аналогичный период времени [10]. Таким образом, нарушение регуляции роста глаза происходит на этапе восприятия информации. После расшивания век темпы роста глазного яблока возвращаются к физиологическим показателям. После восстановления сигнальной функции сетчатки нормализуется регуляция роста глазного яблока и прогрессирование экспериментальной миопии останавливается.

Если наше предположение о миопии как дизрегуляционной патологии верно, то воздействие какого-либо фактора способствующего изменению функционального состояния нерв-

ной системы в целом должно приводить к прогрессированию миопии в условиях отсутствия локальных факторов, способствующих этому. Таким воздействием, с нашей точки зрения, может быть информационный стресс – одна из форм психогенного стресса, возникающего в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады, а именно: определенного объема информации, который необходимо обработать для принятия решения; фактора времени, отведенного для обработки информации и принятия решения; высокого уровня мотивации [11]. Особенно актуально рассмотрение патогенеза миопии в условиях информационного стресса, поскольку большую часть информации об окружающем мире человек получает с помощью зрительного анализатора.

Моделируемый у животных эмоционально-болевым стресс может быть рассмотрен, как аналог психологического, в частности информационного стресса у человека [4, 5]. Развитие синдрома психологического (информационного) стресса в существенной мере определяется также состоянием процессов внутриклеточной саморегуляции элементов центральной нервной системы. Они в конечном итоге обуславливают обеспечение адекватного поведения организма в стресс-ситуации. В противном случае происходит «прорыв» системы психологической адаптации индивида к информационному стрессовому воздействию [7, 11].

Воспроизведение депривационной модели миопии основано на устранении самой главной сущности информации – ее сигнального значения. В свою очередь, моделирование депривационной миопии на фоне хронического стресса создает дополнительные условия для нарушения нейрогуморальной регуляции метаболизма склеры и прогрессирования заболевания, что мы и наблюдали в эксперименте. При моделировании миопии на фоне хронического стресса выявлены более выраженные нарушения структуры не только склеры, но и сетчатки по сравнению с моделированием депривационной миопии без хронического стресса [12].

Значение дизрегуляции в центральной нервной системе в инициации и прогрессировании миопии подтверждает отсутствие столь выраженных морфологических изменений при моделировании депривационной миопии на фоне затравки животных аминотриазолом, угнетающим активность ферментов антиоксидантной системы, тем самым симулирующим метаболические изменения в тканях подобные таким при воздействии хронического стресса.

Подтверждает наше предположение и тот факт, что моделирование хронического стресса не приводило к возобновлению прогрессирования миопии после расшивания век. В то время как воспроизведение нарушений высшей нерв-

ной деятельности после завершения моделирования миопии и расшивания век приводило к прогрессированию миопии (табл. 1).

На основании полученных экспериментальных данных можно предположить наличие психоэмоциональных нарушений у миопов в условиях информационного стресса, что согласуется с данными об особенностях аккомодационно-конвергентно-зрачковой системы глаза и психофизиологического статуса [13].

Проведенные исследования выявили отличия в психо-эмоциональном статусе больных с прогрессирующей миопией по сравнению с эметропами: наличие повышенной ситуативной тревожности, низкая самооценка, низкий уровень стрессоустойчивости неадекватные типы отношения к болезни, наличие иррациональных установок, использование неэффективных стратегий поведения. В ситуации информационного стресса у миопов наблюдается повышение уровня ситуативной тревожности, в сочетании с наличием иррациональных установок, в частности прогноза негативного будущего, установки максимализма и установки обвинения, что способствует формированию неадаптивного поведения. Наличие личностной и ситуативной тревожности, заниженной самооценки может нарушать процесс адаптации к условиям повышенных учебных нагрузок. В свою очередь, наличие иррациональных установок также не способствует адаптации [14]. Таким образом, согласно положениям теории дизрегуляционной патологии, формируются условия для нарушений регуляции метаболизма склеры и дальнейшего прогрессирования миопии. Последнее предположение согласуется с положениями теории функциональных систем. В нормальном функционирующем организме действует универсальное, «золотое», по Анохину П. К., правило: общая сумма механизмов, возвращающих отклоненный от оптимального результат, с избытком преобладает над отклоняющими механизмами [15]. Психоэмоциональный стресс, в свою очередь, является одной из ведущих причин, нарушающих нормальные механизмы межсистемных отношений в организме и само-

регуляцию отдельных функциональных систем, а одним из ранних показателей дисфункций при эмоциональном стрессе является нарушение информационных связей между функциональными системами. Причем, происходит избирательное нарушение механизмов саморегуляции отдельных, наиболее ослабленных, функциональных систем организма [16–18].

На начальных этапах развития заболевания, на стадии транзиторной дизрегуляции, соответствующей, по нашему предположению, спазму аккомодации, неспецифический информационный синдром дезинтеграции функциональных систем организма может быть устранен. Применительно к психоэмоциональным нарушениям в нашей работе показано их эффективное устранение психокоррекцией, в частности, применением когнитивно-поведенческой терапии, позволявшей уменьшить количество больных миопией с высокой ситуативной тревожностью на 21,1%, с низкой стрессоустойчивостью на 14,1% [19].

Однако, при длительном воздействии стресс индущующих факторов, а также, что показательно, моделированием нарушений высшей нервной деятельности в эксперименте, усугубляются нарушения скомпрометированных (либо генетически детерминировано, либо ослабленных на момент возникновения заболевания) функциональных систем. Нарушается «золотое правило нормы» по Анохину и ткани переходят на местные патологические механизмы регуляции процессов жизнедеятельности.

Применительно к генетически ослабленным функциональным системам следует рассматривать тип ацетилюрования. В результате проведенных исследований выяснили, что тип ацетилюрования существенно не влияет на рост ПЗР глаза при моделировании миопии. Однако при моделировании миопии на фоне хронического стресса у животных с медленным типом ацетилюрования увеличение ПЗР глаза было большим (ПЗР увеличивался до $5,57 \pm 0,05$ мм), чем у животных с быстрым типом ацетилюрования (ПЗР увеличивался до $5,40 \pm 0,05$ мм, ($p < 0,05$)). Таким образом, медленный тип ацетилюрования

Таблица 1

Изменения ПЗР глаза после завершения моделирования миопии
($M \pm m$, $n=5$, мм)

Группа животных	Сутки после завершения моделирования миопии / возраст животного (дни)			
	1 / 31	10 / 40	20 / 50	30 / 60
Интakтные (возраст 30 дней)	$4,84 \pm 0,08$	$4,87 \pm 0,06$	$5,10 \pm 0,02$	$5,11 \pm 0,02$
Модель миопии	$5,18 \pm 0,06^{*1}$	$5,21 \pm 0,03^{*1}$	$5,39 \pm 0,04^{*1}$	$5,40 \pm 0,04^{*1}$
Модель миопии, хронический стресс	$5,17 \pm 0,04^{*1}$	$5,20 \pm 0,04^{*1}$	$5,37 \pm 0,03^{*1}$	$5,49 \pm 0,03^{*1}$
Миопия, нарушение нервной деятельности	$5,18 \pm 0,06^{*1}$	$5,21 \pm 0,04^{*1}$	$5,51 \pm 0,05^{*1,2}$	$5,67 \pm 0,05^{*1,2}$

Примітки: ^{*1} – $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными;

^{*2} – $p < 0,05$ по сравнению моделью: миопия + хронический стресс

можно рассматривать в качестве одного из predisposing фактора возникновения и прогрессирования миопии. Необходимым условием для реализации такой предрасположенности является наличие хронического стресса. В свою очередь, клинические наблюдения показали, что у больных с делецией генов *GSTM1* и *NAT2*, выявлена большая скорость прогрессирования миопии, чем у больных с отсутствием делеции [20]. Делеция генов второй стадии детоксикации снижает функциональные резервы организма и возможности адаптации к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе и информационного стресса. Таким образом формируется «слабая» функциональная система. Это приобретает ключевое значение, учитывая роль систем детоксикации в развитии дизрегуляторной патологии.

Выводы

1. После завершения моделирования депривационной миопии, темпы роста ПЗР глаза снижа-

ются до физиологических показателей. Воспроизведение нарушений высшей нервной деятельности методом «сшибки» нервных процессов после завершения моделирования депривационной миопии приводит к увеличению темпов роста ПЗР, воспроизведение хронического эмоционально-болевого стресса не сопровождается подобным эффектом. Наличие фенотипа медленного ацетилирования является предрасполагающим фактором к прогрессированию миопии, хронический стресс, в свою очередь, реализующим.

2. Экспериментальные данные о влиянии нарушений высшей нервной деятельности на прогрессирование миопии, клинические данные о наличии психоэмоциональных нарушений у миопов, изменения афферентации сетчатки вследствие дефокуса, нарушения аккомодации и генетически детерминированные особенности метаболизма, предрасполагающие к миопии, формируют единую патологическую морфофункциональную систему при возникновении и прогрессировании заболевания, что позволяет предложить дизрегуляторную гипотезу патогенеза миопии.

Список литературы

1. Аветисов Э. С. Близорукость / Эдуард Сергеевич Аветисов. – М.: Медицина, 2002. – 288 с.
2. Мішалов В. Д. Про правові, законодавчі та етичні норми і вимоги при виконанні наукових досліджень / В. Д. Мішалов, Ю. Б. Чайковський, І. В. Твердохліб // Морфологія. – 2007 – Том 1, № 2. – С. 108–115.
3. Myopia: animal models to clinical trials / Beuerman R. W., Saw S. M., Tan D. T., Wong T. Y. – Singapore: World Scientific, 2010. – 390 p.
4. Дизрегуляторная патология / Под ред. Г. Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.
5. Дизрегуляторная патология нервной системы / Под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М.: МИА, 2009. – 512 с.
6. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе / Г.Н. Крыжановский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 1. – С. 4–9.
7. Особливості акомодатійно-конвергентно-зіничної системи ока і психофізіологічного статусу школярів / Н. В. Пасечнікова, Т. В. Дегтяренко, Шакір М. Х. Духайр [та ін.] // Офтальмологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 6–11.
8. Ульянова Н. А. Морфологические изменения склеры при моделировании миопии / Н. А. Ульянова, Н. Е. Думброва, Н. И. Молчанюк // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 72–76.
9. Хананашвили М. М. Проблема переходного состояния от нормы к патологии в учении о высшей нервной деятельности / М. М. Хананашвили // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 2. – С. 2–6.
10. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред. чл.-кор. АМН Украины О. В. Стефанова. – К.: Авицена, 2001. – 528 с.
11. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований / Под ред Н. В. Лазарева. – Л.: Медгиз, 1954. – 392 с.
12. Ульянова Н. А. Влияние хронического стресса на течение экспериментальной депривационной миопии / Н. А. Ульянова, Н. Е. Думброва, Н. И. Молчанюк // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3. – С. 154–157.
13. Анохин К. П. Узловые вопросы теории функциональной системы. – М.: Наука, 1980. – 200 с.
14. Ульянова Н. А. Информационный стресс, як фактор впливу на психоемоційний стан хворих на міопію / Н. А. Ульянова, К. В. Аймедов, О. В. Кривоногова // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 3. – С. 212–216.
15. Судаков К. В. Теория функциональных систем: постулаты и принципы построения организма человека в норме и патологии / К. В. Судаков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 4. – С. 2–11.
16. Салтыков А. Б. Процессы саморегуляции и структурный принцип выборочной мобилизации функций / А. Б. Салтыков, М. А. Пальцев // Российский физиологический журнал. – 2010. – № 7. – С. 686–695.
17. Салтыков А. Б. Теория функциональных систем и клиническая медицина / А. Б. Салтыков // Клиническая медицина. – 2008. – № 1. – С. 4–9.
18. Салтыков А. Б. Самоорганизация физиологических, патологических и амбивалентных функциональных систем / А. Б. Салтыков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 2. – С. 8–13.
19. Психокоррекция дезадаптивных индивидуально-психологических характеристик больных с миопией / Н. А. Ульянова, К. В. Аймедов, О. В. Кривоногова, Л. В. Венгер // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С. 21–30.
20. Ульянова Н. А. Частота поліморфних варіантів генів *GSTM1* та *GSTT1* у хворих на міопію / Н. А. Ульянова, О. О. Сметюк, Ю. І. Бажора // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 4. – С. 70–74.

Стаття надійшла до редакції 02.03.2014 р.

Н. А. Ульянова

Одеський національний медичний університет

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИЗРЕГУЛЯЦІЙНОЇ ГІПОТЕЗИ ПАТОГЕНЕЗУ МІОПІЇ

Існуючі теорії міопії ґрунтуються на зміні оптичної системи ока на тлі порушення акомодатції і слабкості сполучної тканини склери, при цьому вони мало враховують порушення регуляції життєдіяльності тканин оболонок ока в процесі формування міопії.

Мета: дослідити механізми ініціації та прогресування міопії пов'язані з дизрегуляційними процесами викликаними хронічним стресом, порушеннями нервової діяльності, генетично детермінованими особливостями метаболізму.

Матеріал і методи. В експерименті, у щурів моделювали деприваційну міопію; міопію на тлі хронічного стресу, у тварин з швидким і повільним типом ацетилювання. Після завершення моделювання міопії у частини тварин відтворювали хронічний стрес або порушення нервової діяльності. Оцінювали зростання переднезаднього розміру ока.

Результати. Після завершення моделювання деприваційної міопії, темпи зростання ока знижуються до фізіологічних показників. Відтворення порушень вищої нервової діяльності методом «сшибки» нервових процесів після завершення моделювання деприваційної міопії призводить до збільшення темпів зростання переднезаднього розміру ока, відтворення хронічного емоційно-більшого стресу не супроводжується подібним ефектом. Наявність фенотипу повільного ацетилювання є фактором до прогресування міопії, хронічний стрес, в свою чергу, реалізуючим.

Висновок. Експериментальні дані про вплив порушень вищої нервової діяльності на прогресування міопії, клінічні дані про наявність психоемоційних порушень у міопії, зміни аферентації сітківки внаслідок дефокуса, порушення акомодатції і генетично детерміновані особливості метаболізму, що пов'язані зі схильністю до міопії, формують єдину патологічну морфофункціональну систему при виникненні та прогресуванні захворювання, що дозволяє запропонувати дизрегуляційну гіпотезу патогенезу міопії.

Ключові слова: міопія, дизрегуляційна патологія, стрес

N. A. Ulyanova

Odessa National Medical University

CLINICAL AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF DISREGULATION HYPOTHESES OF MYOPIA PATHOGENESIS

Existing theories of myopia based on eye optical system changes and the of sclera connective tissue weakness, but they don't show a role of disregulation in eye tissues during formation of myopia.

Objective: To study the initiation and progression mechanisms of myopia associated with disregulation processes caused by chronic stress, nervous activity disorders, genetically determined characteristics of metabolism.

Material and methods. In the experiment, the rats of deprivation myopia simulated; myopia on the background of chronic stress in animals with fast and slow type of acetylation. After completing the simulation of myopia on the part of animals reproduce chronic stress or nervous activity disturbance. It was investigated axial size growth of the eye.

Results. We set, that after completing the simulation of deprivation myopia, the eyes growth rate is reduced to the physiological parameters. Modeling of higher nervous activity disorders by the «collision» of neural processes after the simulation of deprivation myopia leads to increased eye axial size growth. Chronic pain emotional stress reproduction is not accompanied by a similar effect. The presence of slow acetylation phenotype is a predisposing factor to the myopia progression, chronic stress, in turn, is realized.

Conclusion. Experimental data about effect of higher nervous activity disturbances in the myopia progression, the clinical data of a psycho-emotional disorders in myopia, retinal changes due to defocusing afferentation, accommodation disturbances and genetically determined particular metabolism, predisposing to myopia, form a single pathological morphofunctional system at the onset and progression of the disease, that allows us to offer disregulation hypothesis of myopia pathogenesis.

Keywords: myopia, disregulation disorders, stress.