

УДК 617.713: 617.7-007.681

Возрастные изменения структуры и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза (обзор зарубежной литературы). Сообщение 1. Структурные изменения

ПЕТРОВ С.Ю., к.м.н., старший научный сотрудник;
АНТОНОВ А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник;
НОВИКОВ И.А., старший научный сотрудник;
РЕЩИКОВА В.С., научный сотрудник;
ПАХОМОВА Н.А., аспирант.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-29-03843. Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

Роговица и склера формируют фиброзную оболочку глаза, способную противостоять внешним и внутренним воздействиям и поддерживать форму глазного яблока. Функционирование данных оболочек связано с их структурными особенностями и биомеханическими свойствами, изменение которых с возрастом сказывается на способности выполнять защитную и опорную функции и является прямой или косвенной причиной ряда глазных болезней.

Структурные изменения фиброзной оболочки глаза связаны в первую очередь с нарушением организации волокон коллагена, эластина и протеогликанов, которые составляют основу стромы роговицы и склеры.

Происходит изменение организации фибриллярных компонентов и увеличение количества поперечных швов. Структурные изменения соединительной ткани глаза отражаются на ее функциональном состоянии, в первую очередь на вязкоупругих свойствах роговицы и склеры.

Общей тенденцией возрастных изменений фиброзной оболочки глаза, по данным зарубежных исследователей, является увеличение жесткости и снижение вязкоэластических показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: роговица, склера, фиброзная оболочка, коллаген, эластин, протеогликаны, соединительная ткань, биомеханика, морфология, старение.

ENGLISH

Age-related changes in the structural and biomechanical properties of the fibrous membrane of the eye (review of foreign literature). Report 1. Structural changes

PETROV S.YU., Ph.D., senior research associate;
ANTONOV A.A., Ph.D, leading research associate;
NOVIKOV I.A., senior research associate;
RESHNIKOVA V.S., research associate;
PAKHOMOVA N.A., graduate.

The Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

The article is supported by RFFI grant № 15-29-03843. Conflicts of Interest: none declared.

Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: post@glaucomajournal.ru

Поступила в печать: 10.05.2015

Received for publication: May 10, 2015

Abstract

The sclera and cornea form the fibrous tunic of the eye which resists external and internal actions and maintains the shape of the eyeball. The functioning of these tunics is associated with their structural and biomechanical properties. Age-related changes of these properties affect protective and supporting functions of the sclera and cornea thus being direct or indirect cause of many ocular disorders.

Structural changes of the fibrous tunic of the eye primarily consist in the disorientation of collagen, elastin, and proteoglycan fibers which are the basis of corneal

and scleral stroma. Fibrils are disoriented, the number of cross-link bridges increases. Structural changes of ocular connective tissue affect its functionality, i.e., viscoelastic properties of the cornea and sclera.

According to the foreign authors, a common tendency of age-related changes of the fibrous tunic of the eye is its stiffening and decrease in viscoelastic properties.

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

Глазное яблоко состоит из оболочек различной толщины. Хотя глаз называют шаровидным, его форма не является абсолютно сферической, она составлена из двух эллипсоидов большего и меньшего размера. Большая (примерно 5/6 площади поверхности) задняя часть — непрозрачная склера, а меньшая передняя — прозрачная роговица. Вместе с роговицей склера формирует внешнюю капсулу — фиброзную оболочку глаза, способную противостоять внешним и внутренним воздействиям и поддерживать форму глазного яблока. Силы, воздействующие изнутри, создаются внутриглазным давлением (ВГД) и, частично, глазным пульсом. ВГД отвечает за поддержание формы глаза, его физиологическое значение варьирует, по разным данным, в диапазоне от 6-8 до 19-22 мм рт.ст. [1]. Впрочем, считается, что у лиц молодого и пожилого возраста уровень ВГД может отличаться. Кроме того, он зависит от того, бодрствует ли человек или спит, лежит или стоит [2, 3]. Глазной пульс зависит от частоты сердечных сокращений и его амплитуда (АГП) варьирует в пределах 1-7 мм рт.ст. [4]. Внешние силы, воздействующие на глазное яблоко, создаются преимущественно действием экстраокулярных мышц, прикрепленных к склере и отвечающих за движения глазного яблока в орбите. Хотя роговица является прозрачной, а склера — нет, обе структуры состоят из коллагеновых волокон и экстрацеллюлярного матрикса. Разница в прозрачности определяется взаимным расположением волокон и еще рядом факторов [5].

Средний объем глаза человека равен примерно 6,5 мл, а длина его переднезадней оси в норме составляет около 24 мм [6]. Размеры глазного яблока, связанные с биомеханикой его тканей, напрямую определяют нормальное функционирование глаза. Так, изменение его аксиальной длины может приводит к миопии или, напротив, развитию гиперметропии.

Роговица

Прозрачная роговица ограничивает спереди переднюю камеру глаза, которая состоит в основном из воды, являясь практически несжимаемой [7, 8]. Прозрачность роговицы обусловлена целым рядом сочетающихся факторов — гладкостью ее внешней

поверхности, аваскулярностью и регулярностью взаимного расположения экстрацеллюлярных и клеточных компонентов. Преломляющая сила роговицы, которая зависит от кривизны передней и задней поверхностей, обеспечивает две трети оптической силы глаза [9]. Отклонения любого из указанных параметров приводят к изменению преломляющей силы. Центральная треть роговицы представляет собой оптическую зону и берет на себя основную преломляющую функцию. На периферии роговица имеет большую толщину и служит рефракционной поверхностью, отвечающей за периферическое зрение [10].

Внешний вертикальный диаметр роговицы в среднем равен 10,6 мм, а горизонтальный — 11,7 мм, поэтому ее внутренняя поверхность не является строго сферической. Площадь поверхности составляет в среднем 1,3 см² [11]. Толщина роговицы меняется от центра к периферии. В возрасте примерно 10 лет толщина роговицы в центральной зоне (ЦТР) начинает увеличиваться [12]. Этот процесс продолжается вплоть до совершеннолетия, когда ЦТР достигает в среднем 550 мкм [13, 14]. Толщина роговицы у лимба составляет порядка 670 мкм. Величина ЦТР, как и уровень ВГД, может меняться в зависимости от времени суток: ночью во время сна она больше примерно на 5% [15], что связывают с уменьшением испарения влаги с поверхности роговицы при закрытых веках. Из-за разницы толщины роговицы в центре и на периферии передняя и задняя поверхность имеют разный радиус кривизны. Используя Шеймпфлюг-камеру, М. Dubbleman установил, что средний радиус кривизны передней поверхности роговицы равен 7,87 мм, а задней — 6,40 мм [16]. Асферичность передней и задней поверхности роговицы составляет 0,82 и 0,62 соответственно.

Склера

Склера составляет 5/6 фиброзной оболочки глаза и соединяется с роговицей у лимба. Благодаря непрозрачности склера предотвращает светорассеяние внутри глазного яблока, а ее большая жесткость, по сравнению с роговицей, обеспечивает преобразование действия экстраокулярных мышц в движения глазного яблока без изменения

его формы. Склера имеет практически сферическую форму, площадь ее поверхности составляет 16,3 см², а радиус — 11,5 мм [17]. До возраста 4-5 лет ее толщина относительно однородна. По достижении этого возраста склера в области заднего полюса начинает утолщаться, а в области экватора — истончаться по сравнению с остальными отделами. У взрослого человека толщина склеры в области лимба в среднем составляет 500-600 мкм, в области экватора — 400-500 мкм, а в области заднего полюса у зрительного нерва — около 1000 мкм [17]. Те же самые вариации в толщине склеры наблюдаются у свиней [11] и обезьян [18]. В верхнем и нижнем квадрантах склера вдаётся в роговицу несколько больше, чем в наружном квадранте, но по внутреннему диаметру, который составляет 11,6 мм, склера является округлой [19].

Структурные возрастные изменения фиброзной оболочки

С возрастом соединительная ткань роговицы и склеры подвергается изменениям структуры и состава, влияющим на их механические свойства. Эти изменения касаются размера, организации и распределения основных структурных белков — коллагена различных типов, протеогликанов и эластина.

Композиционные изменения

Протеогликаны. Происходящие в организме физиологические изменения, которые имеют место на протяжении всей жизни и по мере старения, затрагивают и оболочки глаза. Они проявляются в уменьшении гидратации, что ведет к увеличению плотности ткани роговицы и склеры и региональному истончению тканей [20, 21]. По данным С. Brown (1994), за одно десятилетие склера человека теряет в среднем 1% воды, а дегидратация тканей напрямую коррелирует с прогрессирующим уменьшением содержания гидрофильных сульфатированных гликозаминогликанов [20]. J. Rada (2000) установил, что это может быть обусловлено уменьшением содержания декорина и бигликана (протеогликанов, содержащих дерматансульфат) в склере после четвертого десятилетия жизни [22]. Содержание же так называемого агрекана (протеогликана, содержащего хондроитинсульфат), напротив, с возрастом не претерпевает существенных изменений. Таким образом, учитывая различное содержание протеогликанов в склере по Р. Watson (2004), возрастные изменения их состава могут выступать в качестве фактора регионарных нарушений биомеханических свойств склеры, которые возникают по мере старения [19]. По изменению состава протеогликанов в роговице накоплено меньше данных, хотя сообщения о сжатии пространства между волокнами коллагена в глубоких слоях стромы по

мере старения [23, 24] могут служить косвенным признаком участия протеогликанов в этом процессе, как это наблюдается, например, в сухожилии хвоста крысы [25]. Результаты опытов на грызунах (2005, 2006) свидетельствуют о том, что изменение паттерна экспрессии протеогликанов, содержащих хондроитинсульфат и кератансульфат, является одним из основных механизмов, регулирующих развитие и формирование архитектоники стромы роговицы в неонатальном периоде [26, 27].

Эластин. Начиная со второй декады жизни и вплоть до 70 лет, содержание эластических волокон в склере человека прогрессивно снижается, причем больше в переднем сегменте. Следует отметить, что этот процесс отражает неуклонное уменьшение эластичности склеры, которое начинается в возрасте 12-13 лет, а также согласуется с клиническими наблюдениями Р. Watson (2004), свидетельствующими о различном ответе склеры на инцизионную хирургию переднего отрезка глаза у пациентов молодого и пожилого возраста [19]. После 70 лет численность эластических волокон продолжает сокращаться, но зона потерь ограничивается экватором, т. е. той зоной, где эластических волокон уже мало (данные F. Krekeler, 1923). Эти наблюдения породили продолжительные дискуссии о потенциальной вовлеченности возрастного уменьшения числа эластических волокон в развитие аксиальной миопии у лиц пожилого возраста (R. Weale, 1963, «The aging eye»). Эту идею подтверждают последние данные о корреляции миопии с патологией эластических волокон, например, с синдромом Марфана (A. Hassan, 2013).

Коллаген. Возрастные изменения композиционного коллагена — основного структурного компонента оболочек глаза, на который приходится нагрузка, — выражены в меньшей степени по сравнению с эластином и протеогликанами. F. Keeley (1984) сравнил биохимический состав склеры подростков и взрослых и не нашел существенных различий в содержании коллагена в зависимости как от возраста, так и от локализации (передний/задний сегмент склеры) [28]. Показано, что в процессе взросления в роговице и склере кроликов [29], коров [30] и человека [31] имеет место относительный избыток некоторых типов коллагена; так, у новорожденных особей и индивидуумов склера и роговица содержит много коллагена III типа, в то время как у взрослых он практически отсутствует. Биомеханическая прочность оболочек взрослого глаза обусловлена наличием коллагена I типа, формирующего в строме стабильную сеть из фибрилл. В норме у взрослых индивидуумов коллаген этого типа составляет порядка 60% всего коллагена роговицы [32] и более 95% коллагена склеры [28]. Пока неизвестно, с какой скоростью происходит биологический оборот коллагена I типа в склере и роговице человека, хотя установлено,

что в других тканях период его полураспада в состоянии покоя варьирует в диапазоне от 45 до 244 дней [33]. Результаты опытов на мышах (2001) свидетельствуют о том, что с возрастом скорость биологического оборота коллагена падает, причем в случае коллагена I типа этот процесс носит более выраженный характер [34].

По мере старения склера желтеет, что обусловлено отложением липидов между коллагеновыми волокнами [21]. Этот процесс захватывает и периферию роговицы, следствием чего становится появление у лиц пожилого возраста т. н. старческой дуги (*arcus senilis*) в виде перилимбального кольца. Кроме того, и в роговице, и в склере [35] увеличивается содержание кальция, вследствие чего в склере вблизи места прикрепления горизонтальной прямой мышцы откладываются сенильные бляшки из разрушенных коллагеновых волокон [36].

Структурные изменения

Организация волокон

Дегенерация волокон внеклеточного матрикса служит отличительной чертой старения глаза и во многом объясняет нарушение биомеханики оболочек глаза в пожилом возрасте. Kanai и Kaufman [23] изучали строение склеры и роговицы людей разного возраста с помощью электронной микроскопии и выяснили, что у лиц пожилого возраста диаметр фибрилл эластических волокон склеры в наружном отделе больше, в то время как в центре плотность фибрилл меньше. Это свидетельствует о повреждении эластина на молекулярном уровне и дегенерации фибрилл. В роговице имеет место уменьшение расстояния между коллагеновыми фибриллами (что подтверждают данные N. Malik, 1992), разрушение коллагеновых фибрилл и появление в задней строме небольших пространств, лишенных коллагена [24]. Наиболее выраженные возрастные дегенеративные изменения коллагена в глубоких слоях стромы роговицы происходят в области лимба, где накапливается коллаген с большей, чем в норме, периодичностью (>70 нм), фибриллы характеризуются более высокой взаимосвязью при окраске осмием [37]. Получены данные о наличии в строме роговицы человека так называемого коллагена с длинными промежутками (периодичность более 100 нм), что ассоциировано с возрастными изменениями, происходящими в тканях [38], хотя функциональная значимость коллагена этой разновидности остается неясной.

Достоверные данные об изменении ориентации коллагена в склере и роговице человека на фоне старения малочисленны. D. Yap (2011) использовал метод светорассеяния, чтобы выяснить, каково процентное соотношение пучков коллагеновых волокон в склере, ориентированных вдоль экватора и в меридиональном направлении, и установил,

что по мере старения никаких значимых изменений не происходит [39]. Исследование проводилось на трупных глазах лиц, принадлежащих к европеоидной расе, и афроамериканцев трех возрастных групп (<30 , $30-60$, >60 лет). Впрочем, следует отметить, что исследованию подвергался небольшой участок склеры задневисочного отдела площадью 1 см^2 . Результаты математического моделирования (2009), в основе которого лежит изучение характера сдвига задних слоев склеры под действием изменяемого ВГД, свидетельствуют об отсутствии статистически достоверных различий в преимущественной ориентации коллагеновых волокон склеры у особей обезьян молодого ($\sim 1,5$ года) и пожилого (~ 23 лет) возраста [40]. По данным опытов на мышах [41] и цыплятах [42] с рассеиванием рентгеновского излучения, у молодых особей формирование лимбального коллагенового кольца продолжается и в период постнатального развития.

В постнатальном периоде также изменяется и диаметр коллагеновых фибрилл. Так, N. McBrien изучал задний отдел склеры глаза развивающихся особей тупайи посредством электронной микроскопии [43]. Было установлено, что при рождении транссклеральные фибриллы имеют минимальный градиент диаметра, но по мере взросления он увеличивается, причем больше в наружном отделе склеры, чем во внутреннем. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что увеличение градиента диаметра транссклеральных фибрилл после завершения развития склеры обусловлено необходимостью противостоять действующей изнутри силе, опосредованной внутриглазным давлением [44]. По мере старения размер фибрилл продолжает меняться. A. Daher, используя метод рассеивания рентгеновских лучей, определял средний по всей толщине склеры радиус коллагеновых фибрилл как функцию времени [45]. Выяснилось, что он увеличивается с 15,4 нм (у лиц моложе 65 лет) до 16,1 нм (у лиц старше 65 лет). Эти изменения коррелировали с пропорционально небольшим, но все же статистически достоверным расширением межмолекулярных промежутков в молекулах коллагена (с 1,50 нм до 1,52 нм в тех же самых возрастных группах), что соотносится с данными, полученными ранее N. Malik (1992), согласно которым средняя площадь поперечного сечения каждой молекулы коллагена роговицы и склеры человека с рождения и до 90 лет увеличивается на 14 и 20% соответственно [24]. В совокупности все вышеизложенное позволяет предположить, что возрастное утолщение коллагеновых фибрилл обусловлено как увеличением количества молекул коллагена на одну фибриллу, так и расширением межмолекулярных промежутков. Последнее, по-видимому, происходит вследствие активации процессов кроссликинга.

Перекрестное связывание коллагена

Считается, что кросслинкинг коллагена служит ключевым фактором, способствующим возрастному повышению жесткости роговицы и склеры [46]. Стабилизация коллагеновых фибрилл в незрелой роговично-склеральной ткани осуществляется за счет образования бивалентных кетоиминных и альдиминовых межмолекулярных перекрестных сшивок «голова-хвост» между соседними N- и C-концевыми остатками лизина, которые в процессе взросления дополняются поливалентными поперечными межфиламентными сшивками с повышенной стабильностью. Этот процесс опосредован ферментом лизилоксидазой. По мере старения зрелого глаза интенсивность оборота роговично-склерального коллагена замедляется, что способствует накоплению внутри- и межфиламентных перекрестных сшивок за счет неферментного взаимодействия случайных лизиновых остатков коллагена с глюкозой. N. Malik продемонстрировал, что по мере старения в роговице и склере человека имеет место усиление гликирования и накопление конечных продуктов гликирования, что свидетельствует о неферментном перекрестном связывании [24]. Процесс старения сопровождается упомянутым выше расширением межмолекулярных промежутков в молекулах коллагена. Эти данные согласуются с результатами ранее F. Keeley, который выявил существенное возрастное повышение как интенсивности гликирования, так и устойчивости склеры человека к ферментному перевариванию [28]. Накопление неферментных перекрестных сшивок позволяет объяснить, почему с возрастом происходит разрежение молекулярной упаковки коллагена в роговично-склеральной ткани: образование перекрестных связей с остатками сахаров отталкивает молекулы коллагена друг от друга, что подтверждают результаты исследований *ex vitro* 2006 года с сухожилием хвоста крыс [47].

Заключение

Структурные изменения соединительной ткани фиброзной оболочки глаза отражаются на ее функциональном состоянии. Основными характеристиками роговицы и склеры являются их вязкоупругие свойства, изучению которых посвящены серии научных работ. Значительные успехи в экспериментальном изучении и появившиеся в последнее десятилетие исследования *in vivo* будут отражены во второй части настоящего обзора.

Литература / References

- Eysteinsson T., Jonasson F., Sasaki H., Arnarsson A. et al. Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques: Reykjavik Eye Study. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2002; 80(1):11-15.
- Liu J., Roberts C.J. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(1):146-155. doi:10.1016/j.jcrs.2004.09.031.
- Liu J.H., Kripke D.F., Twa M.D., Hoffman R.E. et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(12):2912-2917.
- Kaufmann C., Bachmann L.M., Robert Y.C., Thiel M.A. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(8):1104-1108. doi:10.1001/archoph.124.8.1104.
- Komai Y., Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(8):2244-2258.
- Shimmyo M., Orloff P.N. Corneal thickness and axial length. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(3):553-554. doi:10.1016/j.ajo.2004.08.061.
- Kampmeier J., Radt B., Birngruber R., Brinkmann R. Thermal and biomechanical parameters of porcine cornea. *Cornea* 2000; 19(3):355-363.
- Pinsky P.M., van der Heide D., Chernyak D. Computational modeling of mechanical anisotropy in the cornea and sclera. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(1):136-145. doi:10.1016/j.jcrs.2004.10.048.
- Olsen T. On the calculation of power from curvature of the cornea. *Brit J Ophthalmol* 1986; 70(2):152-154.
- Boote C., Dennis S., Huang Y., Quantock A.J., Meek K.M. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Structural Biol* 2005; 149(1):1-6. doi:10.1016/j.jsb.2004.08.009.
- Olsen T.W., Sanderson S., Feng X., Hubbard W.C. Porcine sclera: thickness and surface area. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(8):2529-2532.
- Haider K.M., Mickler C., Oliver D., Moya F.J., Cruz O.A., Davitt B.V. Age and racial variation in central corneal thickness of preschool and school-aged children. *J Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2008; 45(4):227-233.
- Aghaian E., Choe J.E., Lin S., Stamper R.L. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology* 2004; 111(12):2211-2219. doi:10.1016/j.ophtha.2004.06.013.
- Chen M.J., Liu Y.T., Tsai C.C., Chen Y.C., Chou C.K., Lee S.M. Relationship between central corneal thickness, refractive error, corneal curvature, anterior chamber depth and axial length. *J Chinese Medical Association: JCMA* 2009; 72(3):133-137. doi:10.1016/S1726-4901(09)70038-3.
- Harper C.L., Boulton M.E., Bennett D., Marcyniuk B. et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(12):1068-1072.
- Dubbelman M., Weeber H.A., van der Heijde R.G., Volker-Dieben H.J. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2002; 80(4):379-383.
- Olsen T.W., Aaberg S.Y., Geroski D.H., Edelhauser H.F. Human sclera: thickness and surface area. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(2):237-241.
- Doughty M.J., Jonuscheit S. An assessment of regional differences in corneal thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. *Optometry* 2007; 78(4):181-190. doi:10.1016/j.optm.2006.08.018.
- Watson P.G., Young R.D. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exper Eye Res* 2004; 78(3):609-623.
- Brown C.T., Vural M., Johnson M., Trinkaus-Randall V. Age-related changes of scleral hydration and sulfated glycosaminoglycans. *Mechanisms of Ageing and Development* 1994; 77(2):97-107.

21. Vannas S., Teir H. Observations on structures and age changes in the human sclera. *Acta ophthalmologica* 1960; 38:268-279.
22. Rada J.A., Achen V.R., Penugonda S., Schmidt R.W., Mount B.A. Proteoglycan composition in the human sclera during growth and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7):1639-1648.
23. Kanai A., Kaufman H.E. Electron microscopic studies of corneal stroma: aging changes of collagen fibers. *Annals of Ophthalmology* 1973; 5(3):285-287 passim.
24. Malik N.S., Moss S.J., Ahmed N., Furth A.J., Wall R.S., Meek K.M. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochimica et biophysica Acta* 1992; 1138(3):222-228.
25. Scott J.E., Orford C.R., Hughes E.W. Proteoglycan-collagen arrangements in developing rat tail tendon. An electron microscopical and biochemical investigation. *Biochemical J* 1981; 195(3):573-581.
26. Chakravarti S., Zhang G., Chervoneva I., Roberts L., Birk D.E. Collagen fibril assembly during postnatal development and dysfunctional regulation in the lumican-deficient murine cornea. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists* 2006; 235(9):2493-2506. doi:10.1002/dvdy.20868.
27. Koga T., Inatani M., Hirata A., Inomata Y. et al. Expression of a chondroitin sulfate proteoglycan, versican (PG-M), during development of rat cornea. *Curr Eye Res* 2005; 30(6):455-463. doi:10.1080/02713680590959376.
28. Keeley F.W., Morin J.D., Vesely S. Characterization of collagen from normal human sclera. *Exper Eye Res* 1984; 39(5):533-542.
29. Lee P.P., Walt J.W., Rosenblatt L.C., Siegartel L.R., Stern L.S., Glaucoma Care Study G. Association between intraocular pressure variation and glaucoma progression: data from a United States chart review. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6):901-907. doi:10.1016/j.ajo.2007.07.040.
30. Lee R.E., Davison P.F. The collagens of the developing bovine cornea. *Exper Eye Res* 1984; 39(5):639-652.
31. Ben-Zvi A., Rodrigues M.M., Krachmer J.H., Fujikawa L.S. Immunohistochemical characterization of extracellular matrix in the developing human cornea. *Curr Eye Res* 1986; 5(2):105-117.
32. Drubaix I., Legeais J.M., Malek-Chehire N., Savoldelli M. et al. Collagen synthesized in fluorocarbon polymer implant in the rabbit cornea. *Exper Eye Res* 1996; 62(4):367-376. doi:10.1006/exer.1996.0042.
33. Rucklidge G.J., Milne G., McGaw B.A., Milne E., Robins S.P. Turnover rates of different collagen types measured by isotope ratio mass spectrometry. *Biochimica et Biophysica Acta* 1992; 1156(1):57-61.
34. Ihanamaki T., Salminen H., Saamanen A.M., Pelliniemi L.J. et al. Age-dependent changes in the expression of matrix components in the mouse eye. *Exper Eye Res* 2001; 72(4):423-431. doi:10.1006/exer.2000.0972.
35. Sorsby A., Wilcox K., Ham D. The calcium content of the sclerotic and its variation with age. *Brit J Ophthalmol* 1935; 19(6):327-337.
36. Manschot W.A. Senile scleral plaques and senile scleromalacia. *Brit J Ophthalmol* 1978; 62(6):376-380.
37. Hogan M.J., Alvarado J. Ultrastructure of the deep corneolimbic region. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology* 1969; 26:9-30.
38. Hirano K., Nakamura M., Kobayashi M., Kobayashi K., Hoshino T., Awaya S. Long-spacing collagen in the human corneal stroma. *Japan J Ophthalmol* 1993; 37(2):148-155.
39. Yan D., McPheeters S., Johnson G., Utzinger U., Vande Geest J.P. Microstructural differences in the human posterior sclera as a function of age and race. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(2):821-829. doi:10.1167/iovs.09-4651.
40. Girard M.J., Suh J.K., Bottlang M., Burgoyne C.F., Downs J.C. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5226-5237. doi:10.1167/iovs.08-3363.
41. Sheppard J., Hayes S., Boote C., Votruba M., Meek K.M. Changes in corneal collagen architecture during mouse postnatal development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(6):2936-2942. doi:10.1167/iovs.09-4612.
42. Boote C., Hayes S., Young R.D., Kamma-Lorger C.S. et al. Ultrastructural changes in the retinopathy, globe enlarged (rge) chick cornea. *J Structural Biol* 2009; 166(2):195-204. doi:10.1016/j.jsb.2009.01.009.
43. McBrien N.A., Cornell L.M., Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(10):2179-2187.
44. McBrien N.A., Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Progress in Retinal and Eye Research* 2003; 22(3):307-338.
45. Daxer A., Misof K., Grabner B., Ettl A., Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(3):644-648.
46. Bailey A.J. Structure, function and ageing of the collagens of the eye. *Eye* 1987; 1(Pt 2):175-183. doi:10.1038/eye.1987.34.
47. Tanaka S., Avigad G., Brodsky B., Eikenberry E.F. Glycation induces expansion of the molecular packing of collagen. *J Molecular Biol* 1988; 203(2):495-505.

Поступила 10.05.2015