

УДК 617.713: 617.7-007.681

Возрастные изменения структуры и биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза (обзор зарубежной литературы). Сообщение 2. Биомеханические 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 2. Biomechanical 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.

Изучение биомеханических свойств роговицы и склеры имеет важное значение для самых разных аспектов клинической практики — проведения тонометрии [1], ношения контактных линз [2], лечения травм [3], выполнения рефракционных операций [4] и понимания прогрессирования миопии [5]. Каждый из этих аспектов связан с реакцией роговицы на механическое воздействие, например, на ВГД [6]. Кроме того, изменения влияют на деформацию решетчатой пластинки и скорость прогрессирующего ухудшения зрительных функций вследствие глаукомы [7-9].

Биомеханический ответ роговицы человека зависит в первую очередь от фиброзной стромы, которая составляет порядка 90% всей толщины роговицы [10]. Она обладает гораздо большей механической прочностью по сравнению с прочими слоями роговицы [11]. Строма имеет сложную структуру и состоит из 200-300 наложенных друг на друга пластинок, каждая из которых построена из параллельно расположенных коллагеновых фибрилл, встроенных во внеклеточный матрикс, содержащий протеогликаны, гликозаминогликаны и кератоциты [12-15]. Ранее было показано, что коллагеновые фибриллы являются основными компонентами стромы, несущими нагрузку, а между содержанием и распределением фибрилл, содной стороны, и биомеханическими свойствами роговицы, с другой, существует четкая корреляция [16].

Строма склеры, как и роговицы, представлена в основном фибриллами коллагена I типа, которые находятся в матриксе, состоящем из протеогликанов и гликозаминогликанов. Протеогликаны участвуют в образовании перекрестных мостиков между фибриллами [17]. Но если коллагеновые волокна стромы роговицы имеют почти одинаковый диаметр и высоко упорядоченное ортогональное расположение [12, 18, 19], то коллагеновые волокна стромы склеры имеют различный диаметр и располагаются более хаотично, из-за чего склера является непрозрачной [20-23]. При этом различия касаются не только диаметра волокон, их расположения и организации, но и состава протеогликанов [24].

Склера имеет важное значение для нормального функционирования глаза. Проведены исследования, результаты которых описывают анизотропию, гиперэластичность и вязкоэластические свойства склеры [25-29] и выявляют регионарную вариативность ее биомеханических свойств и толщины [27, 29, 30]. Особое внимание в этих исследованиях уделяется волокнам стромы, которая составляет до 90% толщины склеры и определяет ее биомеханический ответ в целом [31].

Экспериментальные методики изучения биомеханики глаза

Для экспериментальной оценки механических свойств тканей глаза в условиях *in vitro* используются самые разные методики. С целью изучения биомеханики глаза ткани подвергались одноосному [32] и двуосному [26] растяжению, сдвигу [33], компрессии [34] и раздуванию [35]. С учетом сложного расположения волокон коллагена в строме роговицы и склеры, а также фундаментальной взаимосвязи этого фактора с реакцией материала на растяжение, оптимальным методом изучения поведения указанных тканей, отражающим ситуацию *in vivo*, являются опыты с раздуванием. Однако точно определить уровень стрессового напряжения таким способом непросто, особенно если раздуванию подвергается глаз целиком, что обусловлено различной толщиной, микроструктурой и топографией роговицы и склеры.

В прошлом многие исследователи проводили эксперименты с раздуванием всего глаза, однако в большинстве этих опытов определение нагрузки на ткань не являлось первичной задачей. Так, P. Greene et al. (1979) оценивали степень деформации заднего полюса склеры кроликов в зависимости от температуры и уровня ВГД путем отслеживания смещений [35]. J. Phillips (2004) ставил опыты в условиях *in vivo* на глазах цыплят и тупай, чтобы проанализировать изменения аксиальной длины глаза на фоне резкого подъема ВГД [36]. Количественная оценка нагрузки-удлинения базировалась на теории сосуда давления, которая предполагает

однородность толщины и жесткости оболочек глазного яблока и сферическую топографию по всему его периметру [37-40].

В повседневной практике больше прижилось раздельное раздувание образцов роговицы и склеры, однако самым простым способом определения свойств материала является одноосное растяжение.

Одноосное растяжение

При одноосном растяжении полоска материала одинаковой ширины подвергается линейному растяжению. Количественная оценка изменений при напряжении деформации (жесткость материала) осуществляется с учетом определения напряжения деформации и размеров образца. Именно эта методика используется чаще всего для изучения свойств технических материалов (2005), благодаря относительной простоте проведения и математического анализа [41]. Однако в случае биологических материалов, особенно образцов тканей глаза, у этой методики начинают проявляться недостатки. Проблемы, возникающие при одноосном растяжении тканей глаза, частично описаны S. Woo [42], а P. Greene [43] и A. Elsheikh [41] осуществили углубленный анализ этой проблемы. Эти сложности обусловлены в первую очередь изогнутой формой тканей, связанной с выполняемой ими функцией.

Во-первых, из-за двойной кривизны полоски материала центральная линия образца неизбежно оказывается длиннее, чем линия по его краям, вследствие чего при одноосном растяжении на внешнюю часть оказывается большая нагрузка, чем на внутреннюю. Во-вторых, распрямление изогнутого образца способствует возникновению дополнительного напряжения деформации через поперечное сечение, и в результате внутренняя поверхность испытывает напряжение деформации, а внешняя поверхность — компрессионную нагрузку. В-третьих, сложное взаимное расположение и ориентация коллагеновых фибрилл как в склере и роговице в целом, так и в конкретном образце может оказывать существенное влияние на характер механического ответа на нагрузку. Поэтому неудивительно, что результаты опытов с одноосным растяжением и раздувание образцов тканей глаза порой противоречат друг другу. Так, A. Elsheikh (2005) сообщает о том, что при одноосном растяжении образцы роговицы обладают большей жесткостью, чем при раздувании [41], однако выводы D. Lari (2012) в отношении склеры являются прямо противоположными, что можно объяснить различной ориентацией волокон в образцах [44].

После того как образец получен и определена ось, вдоль которой будет осуществляться растяжение, выбирают метод фиксации образца в разрывной машине. На сегодняшний день существует несколько способов, каждый из которых позволяет избежать сокращения образца в процессе тестирования.

Чаще всего используется цианоакрилатный гель [45] и механические клеммы [32]. Недавно были предложены специальные штифты, которыми образец закрепляется на концах [44]. Продемонстрировано, что гидратация оказывает существенное влияние на свойства тканей глаза [46], поэтому важнейшее значение имеют условия, в которых тестируется образец. На открытом воздухе образцы тканей глаза тестируются редко [32], в подавляющем большинстве случаев ткань стараются поддерживать в гидратированном состоянии. При одноосном растяжении это имеет крайне важное значение из-за необходимости проводить несколько циклов тренировки, чтобы добиться исходного состояния, в котором можно достоверно определить истинное поведение материала [47, 48]. Это увеличивает время, необходимое для тестирования одного образца. В связи с этим некоторые исследователи вручную наносят тонким слоем на материал консервант (декстран или минеральное масло) [41, 49]. Другие ученые помещают образец в воздушную камеру с относительно высокой влажностью [50, 51] или непрерывно подают в нее физиологический раствор [52, 53]. Однако в настоящее время глазные банки хранят образцы в консервирующих растворах, таких как Optisol GS и Eusol C, которые содержат не только осмотические агенты (декстран), но и нутриенты, антибиотики и буферные растворы, поддерживающие качество тканей в процессе хранения. Следовательно, наиболее подходящие условия для тестирования растяжением создаются именно в таких средах. Группа под руководством B. Geraghty в настоящее время (2015) проводит опыты с растяжением тканей глаза в специфических средах, которые позволяют поддерживать ткань в оптимальном состоянии на протяжении всего тестирования, что уменьшает вероятность влияния окружающей среды на механическое поведение материала.

Поскольку ткани глаза имеют вязкоупругие свойства, важной частью протокола испытания служит величина приложенного усилия, при которой проводится тестирование. Если в ходе первых исследований G. Nyquist et al. давали нагрузку вручную [32], сейчас в большинстве случаев испытания проводятся на сверхточных разрывных машинах, которые позволяют четко контролировать величину прилагаемого усилия. Однако скорость растяжения и размеры образцов варьируют, в результате чего скорость растяжения может составлять от 0,8 до 6000%/мин. Поэтому сравнить результаты исследований напрямую не всегда представляется возможным. Хотя механический ответ при одноосном растяжении не отражает поведения ткани *in vivo*, при тщательном выборе той зоны, из которой берется образец, и протокола тестирования этот метод можно использовать и в ходе сравнительных исследований.

Раздувание

Исследование тканей глаза посредством раздувания считается общепринятым. В условиях *in vitro* этот экспериментальный метод, пожалуй, является оптимальным из большинства доступных. Это связано с тем, что при раздувании с тканями глаза происходит во многом то же самое, что и *in vivo*. По мере увеличения внутреннего гидравлического давления ткань подвергается мембранному растяжению. Впрочем, точно определить характеристики материала с помощью этого метода сложнее, чем посредством одноосного растяжения: если во втором случае для вычисления нагрузки растяжением достаточно данных нагрузки-удлинения, то в случае раздувания для этого применялся целый ряд подходов. Мониторинг тестов также осуществлялся самыми разными способами. Учитывая, что методика исследования свойств тканей глаза посредством раздувания достаточно нова, специальных тестирующих машин пока не существует (в отличие от разрывных машин). Вследствие этого точно проконтролировать величину прилагаемого усилия зачастую не представляется возможным. В одних случаях нагрузка давалась вручную [42, 54, 55], в других предлагались компьютеризированные механизмы, с помощью которых удавалось контролировать как скорость смещения [56], так и величину давления [57, 58]. С другой стороны, в тех ситуациях, когда был возможен компьютеризированный контроль скорости раздувания, в зависимости от способа мониторинга поверхности давление по необходимости повышалось ступенчато [28, 59].

Перед проведением теста с раздуванием важно продумать методику присоединения образца к системе нагнетания воздуха. В зависимости от того, какой материал тестируется — глазное яблоко целиком, образец роговицы или склеры, — предлагаются различные подходы. В идеале следовало бы проткнуть глазное яблоко иглой для подкожных инъекций и таким образом надуть его. В ходе некоторых исследований был использован именно этот способ [35, 38, 60], но осуществить такое с человеческими тканями не всегда представляется возможным из-за трудностей, связанных с получением целого глаза в качестве образца. Даже если это удастся, то, как правило, применяются альтернативные методики. Так, S. Woo разрезал глазное яблоко по экватору и исследовал переднюю и заднюю полушферы отдельно [42]. Этот способ позволяет раздуть всю роговицу целиком до лимба, однако ограничивающие условия, связанные с фиксацией образца, создаваемые в области экватора, препятствуют естественному растяжению глазного яблока в этом месте. Другие ученые, исследуя с помощью данной методики образцы роговицы [55, 61] и склеры [58, 62], предлагали фиксировать образец с противоположной стороны. Но если тестировалась только

роговица человека, то в области лимба также возникали ограничивающие условия, связанные с фиксацией образца [57].

Для определения давления внутри системы для раздувания используют имеющиеся в коммерческом доступе датчики давления, а для отслеживания изменений в образце в процессе анализа применяются самые разные методы мониторинга — от обычных зондов и лазерных сенсоров перемещения [35, 57] до интерферометрии [63, 64]. Если лазерные сенсоры перемещения позволяют постоянно снимать данные на протяжении всего испытания, то технологии интерферометрии, например, электронная спекл-интерферометрия, использованная M. Girard (2009), предполагает пребывание образца в состоянии равновесия перед проведением исследования [28]. Именно по этой причине в ходе упомянутого выше исследования давление повышалось ступенчато. В процессе анализа определять нагрузку на ткань проще всего в соответствии с теорией тонкостенного сосуда высокого давления. При исследованиях роговицы этот математический метод обеспечивает наиболее адекватные результаты, но для склеры он подходит меньше из-за вариабельности ее толщины и микроструктуры. Поэтому раздувание склеры с целью определения нагрузки проводится гораздо реже. S. Woo [154] применял обратное моделирование по методу конечных элементов, отслеживая смещение образца с помощью так называемого сканера с бегущим пятном [42]. В ходе проведенного ими исследования осуществлялось 2D-моделирование по методу конечных элементов, причем отношение «напряжение-деформация» регулировалось таким образом, чтобы прогнозируемая поверхностная деформация модели соответствовала тому, что наблюдается в экспериментальных условиях. Подобная методика позволяет более точно определять нагрузку, однако при раздувании склеры она начала применяться недавно [28, 53].

Изучение биомеханики глаза *in vivo*

Результаты изучения биомеханических свойств роговицы и склеры *in vivo* находят самое разное применение в офтальмологии. Хотя универсальной техники или прибора для получения этих данных пока не существует, предлагаются самые разные подходы. J. Clark разработал метод определения коэффициента эластичности глаз животных посредством контролируемого давления и на основании изменения объема. Однако для вычисления исходного объема приходилось выполнять энуклеацию, что ограничивает применение данной технологии. R. Vrubaker описали методику оптической интерферометрии с целью мониторинга незначительных изменений размеров глаза, по которым отслеживается отношение «напряжение-деформация»,

и использовали эту методику в опытах на глазах макак-резус [65, 66]. Но при этом к роговице нужно приклеивать акриловую контактную линзу с установленным на ней интерферометрическим отражателем, что также исключает возможность применения этого метода в клинической практике. Кроме того, в обоих случаях уровень ВГД контролируется инвазивным способом, который предполагает введение в глаз иглы для подкожных инъекций. Наконец, эти методики не учитывают неоднородность толщины оболочек глаза. E. Sjontorf [67] и G. Orsengo [1] разработали математические методы оценки модуля эластичности, от которого зависят форма и толщина роговицы. По результатам исследования G. Orsengo был определен простой переводной коэффициент, с помощью которого модуль эластичности легко вычисляется по значению истинного ВГД.

Биомеханический анализатор, Ocular Response Analyzer (ORA), представляет собой бесконтактный тонометр, который позволяет отслеживать деформацию роговицы во время воздействия воздушной струи и вносить поправку на ответ роговицы в результаты измерения ВГД [68]. Это устройство является ценным практическим инструментом, поскольку предоставляемые им данные — ВГД, корональный гистерезис (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР) — используются в ходе самых разных сравнительных исследований. Но, как отмечает W. Durps [69], термины «вязкое затухание» или «затухание за счет нагрузки» лучше описывают то, что подразумевается под КГ, чем понятия «жесткость», «эластичность» или «ригидность». Кроме того, невозможность непосредственной оценки нагрузки препятствует вычислению традиционного модуля эластичности. Следовательно, ORA меньше подходит для проведения биомеханических исследований. Однако путем объединения бесконтактной тонометрии, визуализации роговицы в реальном режиме времени и моделирования по методу конечных элементов S. Kling et al. (2014) смогли определить эластические и вязкоупругие свойства глаза человека в условиях *in vivo* и тем самым продемонстрировать, что подобные устройства помогают охарактеризовать биомеханику глаза [70].

Наиболее перспективными подходами к изучению биомеханики глаза *in vivo*, появившимися за последнее время, являются те, в которых применяются технологии медицинской визуализации. T. Nguyen (2012) не только предложил использовать эластографию со сверхзвуковым изображением на сдвиговых волнах (SSI) для оценки эластической анизотропии роговицы в условиях *in vivo*, но и продемонстрировал эффективность этого подхода на глазах свиней *in vivo* [71]. Для исследований *ex vivo* также предлагались и другие технологии с применением в качестве способа визуализации ультразвука [72-74] и оптической когерентной

томографии [75-77]. Дальнейшее совершенствование и внедрение этих бесконтактных неинвазивных методов оценки биомеханики глаза позволит улучшить результаты самых разных офтальмологических вмешательств.

Биомеханика роговицы и склеры в пожилом возрасте

В научной литературе имеются самые разные сообщения о тех возрастных изменениях, которые претерпевают различные структуры глаза. J. Albon (2004) указывает на снижение механической пластичности и упругости решетчатой пластинки [78]. Согласно наблюдениям S. Krag, то же самое происходит с капсулой хрусталика [79]. Показано, что возрастные изменения диска зрительного нерва самым непосредственным образом коррелируют с его повышенной восприимчивостью к глаукоматозному повреждению [80]. Увеличение пластичности склеры и ее прочности на разрыв также связывают с возрастом. Описанные возрастные изменения обусловлены усилением внутри- и межмолекулярного перекрестного связывания коллагена за счет неферментного гликозилирования, вследствие чего повышается жесткость ткани, и она становится более хрупкой (т. е. уменьшаются ее пластичность и эластичность).

Влияние возраста на механические свойства роговицы

Как упоминалось ранее, усиление перекрестного связывания роговичного коллагена считается основной причиной повышения жесткости роговицы. G. Wollensak et al. (2003) продемонстрировали эффект оказываемый индуцированным перекрестным связыванием коллагена на механический ответ роговицы глаз свиней и человека при одноосном растяжении образцов [49]. На фоне активации перекрестного связывания коллагена величина нагрузки и показатель жесткости роговицы свиней при растяжении на 6% возрастали на 72 и 80% соответственно, а человека — на 329 и 350%.

Хотя подобные исследования демонстрируют влияние перекрестного связывания коллагена на размер фибрилл и механические свойства ткани, они не позволяют выявить взаимосвязь между возрастом и изменением биомеханики роговицы. Такие исследования немногочисленны, особенно с использованием в качестве тестируемого материала роговицы человека, что объясняется трудностями получения донорской роговицы. Серия исследований была проведена группой B. Geraghty, цель которой состояла в изучении влияния возраста на поведение роговицы человека при сжатию-растяжении. В ходе первого исследования (2007) образцы интактной роговицы лиц в возрасте от 50 до 95 лет несколько раз подвергли воздействию

давления 170 мм рт.ст. при скоростях раздувания 3,75 и 37,5 мм рт.ст./мин [57]. Чтобы продемонстрировать эффект, который оказывает возраст на поведение роговицы при растяжении, авторы разделили образцы роговицы на три возрастные группы. При возрастании нагрузки, равно как и по мере старения, жесткость роговицы увеличивалась. Кроме того, были проанализированы и возрастные изменения в поведении роговицы человека без нагрузки [81]. В этом исследовании возраст доноров также варьировал в диапазоне от 50 до 95 лет. Согласно полученным данным, по мере старения жесткость роговицы как при нагрузке, так и без нее возрастает, что объясняет возрастное общее снижение показателя корнеального гистерезиса материала. В целом же обнаружено, что с возрастом значения всех показателей, характеризующих вязкоупругие свойства (ползучесть, релаксация напряжения, гистерезис), уменьшаются. Известно, что при старении усиливается перекрестное связывание роговичного коллагена, и данные S. Kling (2010) подтверждают это наблюдение [39]. На фоне индуцированного перекрестного связывания коллагена в роговице свиней имел место такой механический ответ, который свидетельствовал о повышении жесткости роговицы и проявлялся в уменьшении гистерезиса.

Влияние возраста на механические свойства склеры

Известно, что биомеханика склеры оказывает существенный эффект на исследование роговицы, состояние решетчатой пластинки [7-9], и напрямую влияет на прогрессирование миопии [9]. Вот почему биомеханическим свойствам склеры и их возрастным изменениям придается столь важное значение.

Показано, что индуцированное перекрестное связывание коллагена повышает жесткость не только роговицы, но и склеры [49, 82]. Следовательно, можно предполагать, что и неферментное перекрестное связывание коллагена стромы, усиливающееся с возрастом, будет иметь такие же последствия. Это и было продемонстрировано в экспериментальных условиях, хотя количественных данных накоплено не так много. В частности, по результатам исследования 59 образцов склеры, полученных от доноров в возрасте 0-75 лет, Э.С. Аветисов с соавт. (1983) сообщили о возрастном повышении жесткости склеры, осуществив простое сравнение между взрослыми и детьми [83]. У детей величина модуля Юнга склеры переднего и заднего отделов составила 14,7 и 4,9 мПа соответственно, а у взрослых — 29,4 и 14,7 мПа соответственно, т. е. в два и три раза больше. По результатам исследований 8 пар образцов склеры человека T. Friberg выстроил график жесткости в зависимости от возраста, используя средние значения для каждой пары

[84]. Хотя увеличение жесткости склеры по мере старения было представлено графически как линейная линия тренда, авторы указывают, что на самом деле этот подъем не является линейным. Тем не менее с учетом этих данных можно говорить о том, что с 20 до 80 лет жесткость склеры повышается в два раза.

Возрастное изменение поведения склеры также изучалось на образцах, полученных от человека [85, 86] и обезьян [59] с применением методики раздувания. В ходе исследования на обезьянах 8 пар образцов заднего полюса склеры разделили на две подгруппы: в первой средний возраст доноров составил $1,5 \pm 0,7$ года, а во второй — $22,9 \pm 5,3$ года. Образцы раздували под давлением от 5 до 45 мм рт.ст. Оказалось, что касательный модуль образцов склеры, полученных от молодых особей, увеличивается на 4-5, а образцов склеры, полученных от взрослых особей, — на 7-8. По мнению Girard, это свидетельствует о том, что с возрастом жесткость склеры увеличивается. Если T. Friberg [84] утверждает, что за 60 лет жесткость материала возрастает в 2 раза, то В. Coudrillier (2012) [85] сообщает, что всего за 40 лет жесткость концентрических волокон склеры увеличивается трехкратно. Используя тот же самый аппарат для раздувания, что и M. Girard (2009), M. Fazio протестировал 20 пар образцов склеры заднего полюса глаза и сделал вывод о том, что с возрастом ее растяжимость снижается [86].

В. Geraghty также анализировал возрастные изменения биомеханического поведения переднего и заднего полюсов склеры человека, а также склеры в области экватора [87]. Для этого из склеры 45 лиц в возрасте от 51 года до 84 лет вблизи лимба, экватора и заднего полюса глаза вырезали концентрические полоски. Как оказалось, по мере старения жесткость склеры увеличивается, причем происходит это с различной скоростью в зависимости от конкретной зоны. Быстрее всего склера становится жесткой в области переднего полюса. Поскольку старение ассоциировано с неферментным перекрестным связыванием, предполагалось, что именно при большей нагрузке, которая приходится на коллаген, увеличение жесткости более заметно. Однако на фоне незначительной нагрузки (которую принимает на себя белковый матрикс) жесткость склеры в области экватора и заднего полюса повышается в несколько большей степени. Учитывая эти данные, необходимо проанализировать возможные возрастные изменения структуры внеклеточного матрикса склеры и то, как они влияют на механическую жесткость ткани.

Кроме того, возрастные вариации свойств склеры, наблюдаемые авторами в ходе этого исследования, оказались менее выраженными, чем в других исследованиях. Это объясняется различиями в методах. Так, T. Friberg [84] усреднял результаты

по всем образцам (как с концентрической, так и меридиональной ориентацией волокон) из парных глаз, в то время как В. Geraghty изучал различные зоны склеры [87]. В. Coudrillier [85] подвергал раздуванию только склеру заднего полюса глаза. Результаты этих исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможных возрастных изменений структуры внеклеточного матрикса склеры и влияния этих изменений на механическую жесткость ткани, что позволит лучше понять, как происходит старение склеры.

Заключение и перспективы на будущее

Традиционно биомеханике глаза уделялось меньше внимания, чем биомеханике других мягких тканей. Однако за последнее десятилетие в изучении биомеханики роговицы и склеры достигнут существенный прогресс. Благодаря этому были разработаны различные экспериментальные методики и математические модели, позволяющие охарактеризовать свойства тканей. Впрочем, несмотря на большой массив литературных данных, касающихся структурных и биохимических изменений роговицы и склеры, происходящих с возрастом, до сих пор проведено не так много исследований, посвященных изучению биомеханики глаза на фоне старения. Возможно, отчасти это обусловлено трудностями, связанными с получением донорских роговиц, и сложностями с тестированием в условиях *in vivo*. Данные научной литературы свидетельствуют о том, что с возрастом жесткость оболочек глаза увеличивается, в то время как вязкоэластические свойства снижаются.

В последние годы интерес к биомеханике глаза растет, и многие научные группы уделяют большое внимание математическому моделированию и экспериментальным исследованиям. Достигнуты существенные успехи в разработке новых технологий визуализации (оптическая когерентная томография), ультраструктурных методов (рассеивание синхротронного рентгеновского излучения) и методов изучения биомеханики (анализ цифровых изображений деформации с высокой скоростью). Благодаря этому становится возможным построение точных математических моделей глаза на микроструктурном уровне. Все вышеизложенное помогает понять, какие изменения происходят с глазом на фоне старения и при различных заболеваниях.

Литература / References

- Orssengo G.J., Pye D.C. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea *in vivo*. *Bulletin of Mathematical Biology* 1999; 61(3):551-572.
- Swarbrick H.A. Orthokeratology review and update. *Clin Exper Optometry: J of the Australian Optometrical Association* 2006; 89(3):124-143. doi:10.1111/j.1444-0938.2006.00044.x.

- Uchio E., Ohno S., Kudoh J., Aoki K., Kisielwicz L.T. Simulation model of an eyeball based on finite element analysis on a super-computer. *Brit J Ophthalmol* 1999; 83(10):1106-1111.
- Alastrue V., Calvo B., Pena E., Doblare M. Biomechanical modeling of refractive corneal surgery. *J Biomechanical Engineering* 2006; 128(1):150-160.
- Rada J.A., Shelton S., Norton T.T. The sclera and myopia. *Exper Eye Res* 2006; 82(2):185-200. doi:10.1016/j.exer.2005.08.009.
- Elsheikh A., Wang D. Numerical modelling of corneal biomechanical behaviour. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 2007; 10(2):85-95. doi:10.1080/10255840600976013.
- Eilaghi A., Flanagan J.G., Simmons C.A., Ethier C.R. Effects of scleral stiffness properties on optic nerve head biomechanics. *Annals of Biomedical Engineering* 2010; 38(4):1586-1592. doi:10.1007/s10439-009-9879-7.
- Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11):4189-4199. doi:10.1167/iovs.05-0541.
- Sigal I.A., Flanagan J.G., Tertinegg I., Ethier C.R. Finite element modeling of optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(12):4378-4387. doi:10.1167/iovs.04-0133.
- Boyce B.L., Grazer J.M., Jones R.E., Nguyen T.D. Full-field deformation of bovine cornea under constrained inflation conditions. *Biomaterials* 2008; 29(28):3896-3904. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.06.011.
- Elsheikh A., Alhasso D., Rama P. Assessment of the epithelium's contribution to corneal biomechanics. *Exper Eye Res* 2008; 86(2):445-451. doi:10.1016/j.exer.2007.12.002.
- 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.
- Meek K.M., Fullwood N.J. Corneal and scleral collagens--a microscopist's perspective. *Micron* 2001; 32(3):261-272.
- Muller L.J., Pels E., Schurmans L.R., Vrengen G.F. A new three-dimensional model of the organization of proteoglycans and collagen fibrils in the human corneal stroma. *Exper Eye Res* 2004; 78(3):493-501.
- Parry D.A., Craig A.S. Electron microscope evidence for an 80 A unit in collagen fibrils. *Nature* 1979; 282(5735):213-215.
- Boote C., Dennis S., Huang Y., Quantock A.J., Meek K.M. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J of Structural Biology* 2005; 149(1):1-6. doi:10.1016/j.jsb.2004.08.009.
- Fullwood N.J., Martin F.L., Bentley A.J., Lee J.P., Lee S.J. Imaging sclera with hard X-ray microscopy. *Micron* 2011; 42(5):506-511. doi:10.1016/j.micron.2011.01.012.
- Boote C., Dennis S., Newton R.H., Puri H., Meek K.M. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(7):2941-2948.
- Daxer A., Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(1):121-129.
- Aghamohammadzadeh H., Newton R.H., Meek K.M. X-ray scattering used to map the preferred collagen orientation in the human cornea and limbus. *Structure* 2004; 12(2):249-256. doi:10.1016/j.str.2004.01.002.
- Boote C., Hayes S., Abahussin M., Meek K.M. Mapping collagen organization in the human cornea: left and right eyes are structurally distinct. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(3):901-908. doi:10.1167/iovs.05-0893.
- Han M., Giese G., Bille J. Second harmonic generation imaging of collagen fibrils in cornea and sclera. *Optics express* 2005; 13(15):5791-5797.
- Quigley H.A., Dorman-Pease M.E., Brown A.E. Quantitative study of collagen and elastin of the optic nerve head and sclera in human and experimental monkey glaucoma. *Curr Eye Res* 1991; 10(9):877-888.
- Meek K.M., Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exper Eye Res* 2004; 78(3):503-512.

25. Downs J.C., Ensor M.E., Bellezza A.J., Thompson H.W., Hart R.T., Burgoyne C.F. Posterior scleral thickness in perfusion-fixed normal and early-glaucoma monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(13):3202-3208.
26. Eilaghi A., Flanagan J.G., Tertinegg I., Simmons C.A., Wayne Brodland G., Ross Ethier C. Biaxial mechanical testing of human sclera. *J Biomechanics* 2010; 43(9):1696-1701. doi:10.1016/j.jbiomech.2010.02.031.
27. Elsheikh A., Geraghty B., Alhasso D., Knappett J., Campanelli M., Rama P. Regional variation in the biomechanical properties of the human sclera. *Exper Eye Res* 2010; 90(5):624-633. doi:10.1016/j.exer.2010.02.010.
28. Girard M.J., Downs J.C., Bottlang M., Burgoyne C.F., Suh J.K. Peripapillary and posterior scleral mechanics--part II: experimental and inverse finite element characterization. *J of Biomechanical Engineering* 2009; 131(5):051012. doi:10.1115/1.3113683.
29. 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.
30. Norman R.E., Flanagan J.G., Rausch S.M., Sigal I.A. et al. Dimensions of the human sclera: Thickness measurement and regional changes with axial length. *Exper Eye Res* 2010; 90(2):277-284. doi:10.1016/j.exer.2009.11.001.
31. Grant C.A., Thomson N.H., Savage M.D., Woon H.W., Greig D. Surface characterisation and biomechanical analysis of the sclera by atomic force microscopy. *J of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2011; 4(4):535-540. doi:10.1016/j.jmbm.2010.12.011.
32. Nyquist G.W. Rheology of the cornea: experimental techniques and results. *Exper Eye Res* 1968; 7(2):183-188.
33. Elsheikh A., Ross S., Alhasso D., Rama P. Numerical study of the effect of corneal layered structure on ocular biomechanics. *Curr Eye Res* 2009; 34(1):26-35. doi:10.1080/02713680802535263.
34. Battaglioli J.L., Kamm R.D. Measurements of the compressive properties of scleral tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(1):59-65.
35. Greene P.R., McMahon T.A. Scleral creep vs. temperature and pressure in vitro. *Exper Eye Res* 1979; 29(5):527-537.
36. Phillips J.R., McBrien N.A. Pressure-induced changes in axial eye length of chick and tree shrew: significance of myofibroblasts in the sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(3):758-763.
37. Bisplinghoff J.A., McNally C., Manoogian S.J., Duma S.M. Dynamic material properties of the human sclera. *J Biomechanics* 2009; 42(10):1493-1497. doi:10.1016/j.jbiomech.2009.03.043.
38. Jue B., Maurice D.M. The mechanical properties of the rabbit and human cornea. *Journal of biomechanics* 1986; 19(10):847-853.
39. Kling S., Remon L., Perez-Escudero A., Merayo-Llodes J., Marcos S. Corneal biomechanical changes after collagen cross-linking from porcine eye inflation experiments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(8):3961-3968. doi:10.1167/iovs.09-4536.
40. Pierscionek B.K., Asejczyk-Widlicka M., Schachar R.A. The effect of changing intraocular pressure on the corneal and scleral curvatures in the fresh porcine eye. *Brit J Ophthalmol* 2007; 91(6):801-803. doi:10.1136/bjo.2006.110221.
41. Elsheikh A., Anderson K. Comparative study of corneal strip extensometry and inflation tests. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society* 2005; 2(3):177-185. doi:10.1098/rsif.2005.0034.
42. Woo S.L., Kobayashi A.S., Schlegel W.A., Lawrence C. Nonlinear material properties of intact cornea and sclera. *Exper Eye Res* 1972; 14(1):29-39.
43. Greene P.R. Stress-strain behavior for curved exponential strips. *Bulletin of Mathematical Biology* 1985; 47(6):757-764.
44. Lari D.R., Schultz D.S., Wang A.S., Lee O.T., Stewart J.M. Scleral mechanics: comparing whole globe inflation and uniaxial testing. *Exper Eye Res* 2012; 94(1):128-135. doi:10.1016/j.exer.2011.11.017.
45. Nash I.S., Greene P.R., Foster C.S. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exper Eye Res* 1982; 35(5):413-424.
46. Jayasuriya A.C., Ghosh S., Scheinbeim J.I., Lubkin V., Bennett G., Kramer P. A study of piezoelectric and mechanical anisotropies of the human cornea. *Biosensors & Bioelectronics* 2003; 18(4):381-387.
47. Cheng S., Clarke E.C., Bilston L.E. The effects of preconditioning strain on measured tissue properties. *J Biomechanics* 2009; 42(9):1360-1362. doi:10.1016/j.jbiomech.2009.03.023.
48. Clark J.I. Order and disorder in the transparent media of the eye. *Exper Eye Res* 2004; 78(3):427-432.
49. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29(9):1780-1785.
50. Buzard K.A. Introduction to biomechanics of the cornea. *Refractive & Corneal Surgery* 1992; 8(2):127-138.
51. Palko J.R., Pan X., Liu J. Dynamic testing of regional viscoelastic behavior of canine sclera. *Exper Eye Res* 2011; 93(6):825-832. doi:10.1016/j.exer.2011.09.018.
52. Downs J.C., Suh J.K., Thomas K.A., Bellezza A.J., Hart R.T., Burgoyne C.F. Viscoelastic material properties of the peripapillary sclera in normal and early-glaucoma monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(2):540-546. doi:10.1167/iovs.04-0114.
53. Girard M., Suh J.K., Hart R.T., Burgoyne C.F., Downs J.C. Effects of storage time on the mechanical properties of rabbit peripapillary sclera after enucleation. *Curr Eye Res* 2007; 32(5):465-470. doi:10.1080/02713680701273792.
54. Anderson K., El-Sheikh A., Newson T. Application of structural analysis to the mechanical behaviour of the cornea. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society* 2004; 1(1):3-15. doi:10.1098/rsif.2004.0002.
55. Hjortdal J.O. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomechanics* 1996; 29(7):931-942.
56. Boote C., Hayes S., Young R.D., Kamma-Lorger C.S. et al. Ultrastructural changes in the retinopathy, globe enlarged (rge) chick cornea. *Journal of Structural Biology* 2009; 166(2):195-204. doi:10.1016/j.jsb.2009.01.009.
57. Elsheikh A., Wang D., Brown M., Rama P., Campanelli M., Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res* 2007; 32(1):11-19. doi:10.1080/02713680601077145.
58. Myers K.M., Coudrillier B., Boyce B.L., Nguyen T.D. The inflation response of the posterior bovine sclera. *Acta biomaterialia* 2010; 6(11):4327-4335. doi:10.1016/j.actbio.2010.06.007.
59. 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.
60. Smolek M. Elasticity of the bovine sclera measured with real-time holographic interferometry. *Am J Optometry and Physiological Optics* 1988; 65(8):653-660.
61. Shin T.J., Vito R.P., Johnson L.W., McCarey B.E. The distribution of strain in the human cornea. *J Biomechanics* 1997; 30(5):497-503.
62. Myers K.M., Cone F.E., Quigley H.A., Gelman S., Pease M.E., Nguyen T.D. The in vitro inflation response of mouse sclera. *Exper Eye Res* 2010; 91(6):866-875. doi:10.1016/j.exer.2010.09.009.
63. Girard M.J., Suh J.K., Bottlang M., Burgoyne C.F., Downs J.C. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8):5656-5669. doi:10.1167/iovs.10-6927.
64. 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.
65. Brubaker R.F., Ezekiel S., Chin L., Young L., Johnson S.A., Beeler G.W. The stress-strain behavior of the corneoscleral envelope of the eye. I. Development of a system for making in vivo measurements using optical interferometry. *Exper Eye Res* 1975; 21(1):37-46.
66. Brubaker R.F., Johnson S.A., Beeler G.W. The stress-strain behavior of the corneoscleral envelope of the eye. II. In vivo measurements in rhesus monkey eyes. *Exper Eye Res* 1977; 24(5):425-435.

67. Sjontoft E., Edmund C. In vivo determination of Young's modulus for the human cornea. *Bulletin of Mathematical Biology* 1987; 49(2):217-232.
68. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(1):156-162. doi:10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
69. Dupps W.J., Jr. Hysteresis: new mechanospeak for the ophthalmologist. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(9):1499-1501. doi:10.1016/j.jcrs.2007.07.008.
70. Kling S., Bekesi N., Dorransoro C., Pascual D., Marcos S. Corneal viscoelastic properties from finite-element analysis of in vivo air-puff deformation. *PloS one* 2014; 9(8):e104904. doi:10.1371/journal.pone.0104904.
71. Nguyen T.M., Aubry J.F., Touboul D., Fink M. et al. Monitoring of cornea elastic properties changes during UV-A/riboflavin-induced corneal collagen cross-linking using supersonic shear wave imaging: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(9):5948-5954. doi:10.1167/iops.11-9142.
72. He X., Liu J. A quantitative ultrasonic spectroscopy method for noninvasive determination of corneal biomechanical properties. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(11):5148-5154. doi:10.1167/iops.09-3439.
73. Hollman K.W., Emelianov S.Y., Neiss J.H., Jotyán G. et al. Strain imaging of corneal tissue with an ultrasound elasticity microscope. *Cornea* 2002; 21(1):68-73.
74. Hollman K.W., Shtein R.M., Tripathy S., Kim K. Using an ultrasound elasticity microscope to map three-dimensional strain in a porcine cornea. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2013; 39(8):1451-1459. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.465.
75. Manapuram R.K., Aglyamov S.R., Monediado F.M., Mashiatulla M. et al. In vivo estimation of elastic wave parameters using phase-stabilized swept source optical coherence elastography. *Journal of Biomedical Optics* 2012; 17(10):100501. doi:10.1117/1.JBO.17.10.100501.
76. Nahas A., Bauer M., Roux S., Boccara A.C. 3D static elastography at the micrometer scale using Full Field OCT. *Biomedical Optics Express* 2013; 4(10):2138-2149. doi:10.1364/BOE.4.002138.
77. Wang S., Larin K.V. Shear wave imaging optical coherence tomography (SWI-OCT) for ocular tissue biomechanics. *Optics letters* 2014; 39(1):41-44. doi:10.1364/OL.39.000041.
78. Albon J., Purslow P.P., Karwatowski W.S., Easty D.L. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Brit J Ophthalmol* 2000; 84(3):318-323.
79. Krag S., Olsen T., Andreassen T.T. Biomechanical characteristics of the human anterior lens capsule in relation to age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(2):357-363.
80. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma* 2008; 17(4):318-328. doi:10.1097/IJG.0b013e31815a343b.
81. Elsheikh A., Wang D., Rama P., Campanelli M., Garway-Heath D. Experimental assessment of human corneal hysteresis. *Curr Eye Res* 2008; 33(3):205-213. doi:10.1080/02713680701882519.
82. Wollensak G., Iomdina E. Crosslinking of scleral collagen in the rabbit using glycerinaldehyde. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(4):651-656. doi:10.1016/j.jcrs.2007.12.030.
83. Avetisov E.S., Savitskaya N.F., Vinetskaya M.I., Iomdina E.N. A study of biochemical and biomechanical qualities of normal and myopic eye sclera in humans of different age groups. *Metabolic, Pediatric, and Systemic Ophthalmology* 1983; 7(4):183-188.
84. Friberg T.R., Lace J.W. A comparison of the elastic properties of human choroid and sclera. *Exper Eye Res* 1988; 47(3):429-436.
85. Coudrillier B., Tian J., Alexander S., Myers K.M., Quigley H.A., Nguyen T.D. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(4):1714-1728. doi:10.1167/iops.11-8009.
86. Fazio M.A., Grytz R., Morris J.S., Bruno L. et al. Age-related changes in human peripapillary scleral strain. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 2014; 13(3):551-563. doi:10.1007/s10237-013-0517-9.
87. Geraghty B., Jones S.W., Rama P., Akhtar R., Elsheikh A. Age-related variations in the biomechanical properties of human sclera. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2012; 16:181-191. doi:10.1016/j.jmbbm.2012.10.011.

Поступила 10.05.2015