

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ СПЕКТРАЛЬНОГО СОСТАВА ПОВСЕДНЕВНОГО ОСВЕЩЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДЕТСКОЙ БЛИЗОРУКОСТИ

© 2024 г. Н.Н. Трофимова^{*,#}, Ю.С. Петронюк^{*}, Е.А. Храмцова^{*}, В.В. Соколова^{*,**}, К.Г. Антипова^{***}, Т.С. Гурьева^{****}, Е.И. Медникова^{****}

^{*}Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

^{**}Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Ленинский просп., 53, Москва, 119991, Россия

^{***}НИЦ «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182, Россия

^{****}Институт медико-биологических проблем РАН, Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007, Россия

[#]E-mail: ntrofimova@mail.ru

Поступила в редакцию 14.12.2023 г.

После доработки 14.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Настоящее исследование является попыткой экспериментально создать условия для возникновения детской близорукости у лабораторных животных. Измерения проводили ультразвуковым методом для разных возрастных групп перепела японского *Coturnix japonica dom.* — птенцов (10, 25, 45 суток) и вплоть до полной половой зрелости птицы (65 суток) в условиях *in situ*. Для моделирования процессов миопизации применяли источники повседневного освещения с узким спектром — синим (450 ± 10 нм), красным (630 ± 10 нм) и наиболее комфортным для глаз желтым фильтром (550 ± 20 нм). Высокочастотный фокусированный ультразвук (30–80 МГц) и режим *B/Z*-сканирования обеспечивали высокое качество визуализации тонкой структуры глаза птенцов и точность измерения геометрических параметров в его сагиттальной плоскости. Полученные данные о размерах глазного яблока, толщине хрусталика и склерально-роговичной оболочки, стекловидного тела и хориоретинального комплекса позволили проследить возрастные изменения глаза в онтогенезе животного. Приведены предварительные данные об упругости склеры глаза перепела.

Ключевые слова: подростковая близорукость, повседневное освещение, ультразвук, склера, модуль упругости, перепел японский.

DOI: 10.31857/S0006302924020202, EDN: OTJRBA

С увеличением распространения дисплейных устройств рост детской близорукости грозит перерасти в эпидемию [1, 2]. Территориально это страны, где гаджеты получили широкое применение в быту и глубоко вошли в повседневную жизнь, став неотъемлемой приметой времени. Существенный вклад вносит и влияние спектрального состава повседневного искусственного освещения. Источники искусственного освещения в большей степени, по сравнению с естественным светом, сопровождают человека в течение всей жизни, что не может не сказаться на процессе эмметропизации. Принципиально важно, что неправильно подобранное искусственное освещение наибольший вред приносит именно подросткам. Ребенок, идя в школу, зачастую проводит весь свой световой день в помещении, сопровождаемый искусственным светом. Таким об-

разом, время активного формирования зрительного анализатора происходит в неестественных для него условиях. Формирующийся глаз подростка подстраивается, принимая эти условия за норму. В результате такой подстройки и возникают миопические изменения. Проблема усугубляется образовательным процессом, требующим напряженной зрительной работы, контроля над осанкой и расстоянием до книги, ограниченным пребыванием на свежем воздухе и открытых пространствах.

Глаз дошкольника имеет укороченный размер по центральной оптической оси и является дальнорезким [3]. Далее глазное яблоко удлиняется, и в подростковом возрасте (10–14 лет) рост глаз достигает нормальной сферической формы и останавливается в росте. В отличных от нормы условиях происходит дальнейшее удлинение центральной оси глаза и развивается близорукость (миопия). Был выдвинут ряд гипотез о влиянии

Сокращения: ПЗО — переднезадняя ось глаза.

стимуляции красно- и синечувствительных фоторецепторов сетчатки на миопический рост глаза вдоль его переднезадней оси [4, 5]. Колбочки центральной зоны сетчатки, обеспечивающие максимальную остроту зрения, имеют максимум поглощения света на длине волны 550 нм. Если спектр повседневного освещения смещается в «синюю» (400–500 нм) или «красную» (>625 нм) область, это может вызвать изменения в развитии глаза [6].

Предполагается, что процесс близорукости начинается с аккомодационной перестройки оптики глаза за счет его мышечного каркаса. Ресничные мышцы изменяют кривизну роговицы и хрусталика, геометрию передней камеры для комфортной работы зрительного анализатора. В норме эластичность мышц позволяет сохранить обратимость аккомодации. Однако длительное воздействие мышечного напряжения является неблагоприятным для глаза, особенно в процессе его развития. Спектральный состав повседневного освещения также влияет на этот процесс [7]. В работах [8, 9] показано, что саморегуляция роста переднезадней оси (ПЗО) глазного яблока состоит из двух компонентов: активной не визуальной регуляции, как это происходит при развитии других органов, а также специфического для глаза визуально управляемого роста.

В нашей публикации представлены результаты экспериментального исследования, которые подтверждают риск формирования близорукости в раннем возрасте при повседневном освещении, спектральные характеристики которого отличны от естественного света. На лабораторных животных (перепел японский *Coturnix japonica dom.*) в условиях *in situ* были измерены продольный и поперечный размеры глазного яблока, толщина хрусталика и склерально-роговичной оболочки, стекловидного тела и хориоретинального комплекса. Для регистрации изменений использовали ультразвуковой метод, который широко применяется в офтальмологии для визуализации и диагностики ряда проблем [10]. Научный интерес представляет также возможность проследить возрастные изменения структур глаза в онтогенезе животного.

ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Возможность экспериментально стимулировать развитие близорукости в ускоренной шкале времени может быть реализована при использовании в эксперименте перепела японского (*Coturnix japonica dom.*) [4, 5]. Перепел — успешная биологическая модель для экспериментального изучения процессов и изменений, происходящих в человеческом глазу, поскольку сетчатка перепела

содержит фоторецепторы и оксикаротиноидную защиту, аналогичную нашей защите [12, 13]. Японский перепел достигает половой зрелости в течение полутора месяцев и является распространенным объектом моделирования различных глазных нарушений [6, 14, 15].

Был создан методический комплекс, предназначенный для моделирования светозависимой детской близорукости и ее профилактики на птенцах японского перепела. Исследования выполняли на цыплятах от суточного до полуторамесячного возраста, что соответствует приблизительно диапазону 0–18 лет возраста человека. Выведение цыплят и контроль их жизнеобеспечения осуществляли в ИМБП РАН в рамках Договора о научно-техническом сотрудничестве. Повседневное освещение осуществляли светодиодными источниками с красным, желтым и синим светофильтрами. Спектр синего освещения (450 нм) соответствовал полосе восприятия преимущественно синечувствительных колбочек, желтого света (570–590 нм) — зеленочувствительным и красночувствительным колбочкам, красного освещения (630 нм) — красночувствительным колбочкам.

Суточный режим освещения состоял из 16 ч дневного освещения и 8 ч ночной темноты. Все источники освещения были откалиброваны по количеству милливатт световой энергии в максимуме спектра. Калибровку осветителей проводили с использованием спектрометра МК-350. Создаваемая освещенность находилась в физиологических пределах, соответствовала стандартной и была достаточной для уверенного нахождения птицами корма и поилок. Использовали корм ПК2-3 — специализированный стандартный корм для цыплят перепелов.

МЕТОДЫ

Для диагностики в офтальмологии используются ультразвуковые методы [10, 16–19] и оптическая когерентная томография [20]. Экспериментальные исследования структур глаза лабораторного животного требуют визуализации высокого разрешения, желательно неинвазивной и безопасной методики для работы с тканями без фиксации и окрашивания, позволяющей набрать необходимую статистику в короткий срок онтогенеза. Перечисленными достоинствами обладает метод акустической микроскопии. Для исследования размеров и конфигурации глаз в процессе роста использовали акустический микроскоп СИАМ-2018 (рис. 1), разработанный в ИБХФ РАН [21–23]. В процессе сканирования короткий ультразвуковой фокусированный импульс (30–

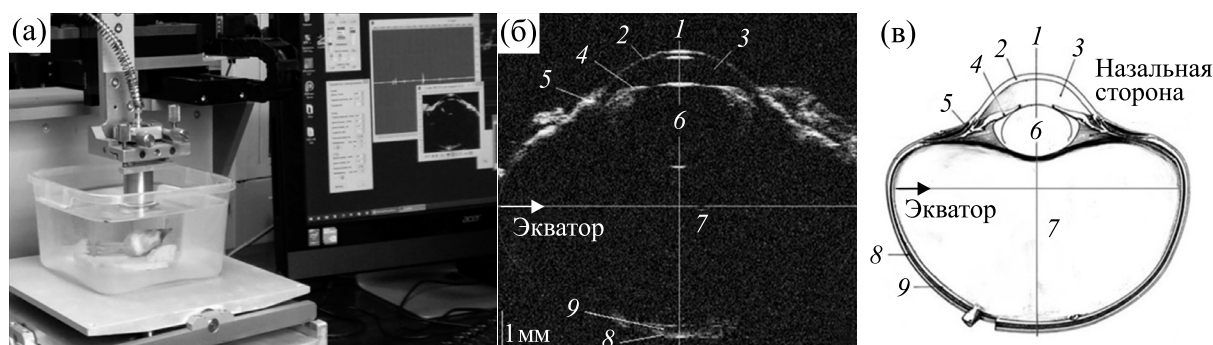


Рис. 1. Ультразвуковая микроскопия энуклеированного глаза перепела *Coturnix japonica*: (а) — акустический микроскоп СИАМ-2018; (б) — акустическое B/Z -сечение глаза в сагиттальной плоскости; (в) — схематичное изображение структур глаза: 1 — переднезадняя ось глаза, 2 — роговица, 3 — передняя камера, 4 — радужка, 5 — ресничное тело, 6 — хрусталик, 7 — стекловидное тело, 8 — склера, 9 — хориоретинальный комплекс.

80 МГц) с полной угловой апертурой 22° распространялся в иммерсионной жидкости. Ультразвуковой сигнал частично отражался от поверхности глаза, частично распространялся вглубь, достигая дна склеральной оболочки. Амплитуда эхо-сигналов с разной глубины регистрировалась и отображалась градиациями серого цвета шаг за шагом (25 мкм) при перемещении акустической линзы в плоскости XZ (B/Z -сканирование, рис. 1а). Получаемые акустические изображения соответствовали сагиттальному сечению глаза (рис. 1б). ПЗО аккуратно позиционировалась вдоль оси Z . Эхо-импульсным методом измеряли продольный и поперечный размеры глазного яблока, толщину хрусталика и склерально-роговичной оболочки, стекловидного тела и хориоретинального комплекса. Для расчета толщины использовали значения скорости звука в тканях глаз, измеренные ранее и приведенные в литературе [24]. Ультразвуковое сканирование выполняли в условиях *in situ* при нативном положении глаз в глазной орбите и *in vitro* на энуклеированных глазах.

На испытательной машине Instron 5965 исследовали упругие характеристики склеры глаз. Образцы склеры в виде полосок размером 3.5×20 мм подвергали одноосному растяжению. Рабочая часть образца составляла 3.5×6.0 мм. Скорость испытания — 6 мм/мин.

Статистическую обработку данных измерений проводили с помощью программы Microsoft Excel. Данные были проверены на соответствие нормальному закону распределения. В каждом наборе были определены медианные значения величин вместе с соответствующими доверительными интервалами. На диаграммах приведены медианные значения величин, и их среднеквад-

ратичное отклонение внутри выборки по возрасту.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной характеристикой для диагностики миопических изменений глаза является длина ПЗО. Для птиц возрастом 10, 25, 45 и 65 суток были измерены ПЗО глаза, толщина хрусталика, размер стекловидного тела и толщина хориоретинального комплекса. Значения этих показателей поступательно росли согласно зрелению и развитию животного, как было показано нами в предшествующих работах для птиц, содержащихся при нормальных условиях [25]. Новые данные показывают, что глаза птиц, содержащихся при синем и красном повседневном освещении, имели более высокие значения ПЗО — на 6.2% и 3.4% соответственно по сравнению с птицами, содержащимися при желтом светодиодном освещении (рис. 2). Это отклонение от нормы было выявлено на 25 суток развития — для птенцов, находящихся в группе риска переходного возраста. Помимо роста ПЗО, в этом возрасте была выявлена тенденция к утолщению хрусталика на 2.4% для группы «синего» освещения по сравнению с группой «желтого» освещения (рис. 2). Также в подростковом возрасте по мере увеличения размеров глаза (ПЗО) более раннему увеличению размера подвергается стекловидное тело в группах «красного» и «синего» повседневного освещения, увеличиваясь вдоль оптической оси на 9.5% и 8% соответственно.

Методом ультразвуковой микроскопии были измерены толщина роговицы и склеры (рис. 3). По результатам можно отметить, что при развитии глаза в условиях «синего» и «красного» повседневного освещения толщина склерально-роговичной оболочки уменьшается по сравнению с

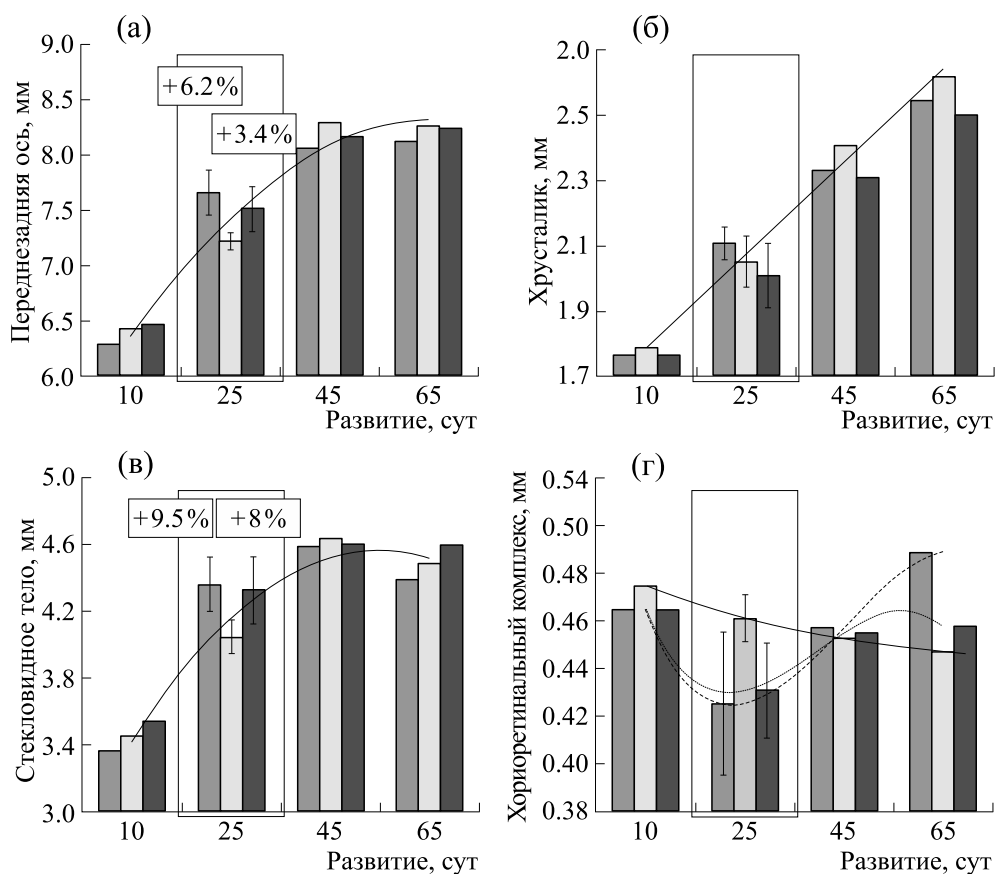


Рис. 2. Структурные изменения глаза перепела, полученные методом ультразвуковой микроскопии в интервале 10–65 суток развития. Рамкой выделена группа, соответствующая подростковому возрасту. Светлые столбики соответствуют группе физиологического «желтого» освещения, серые – «синего» освещения, черные – «красного» освещения.

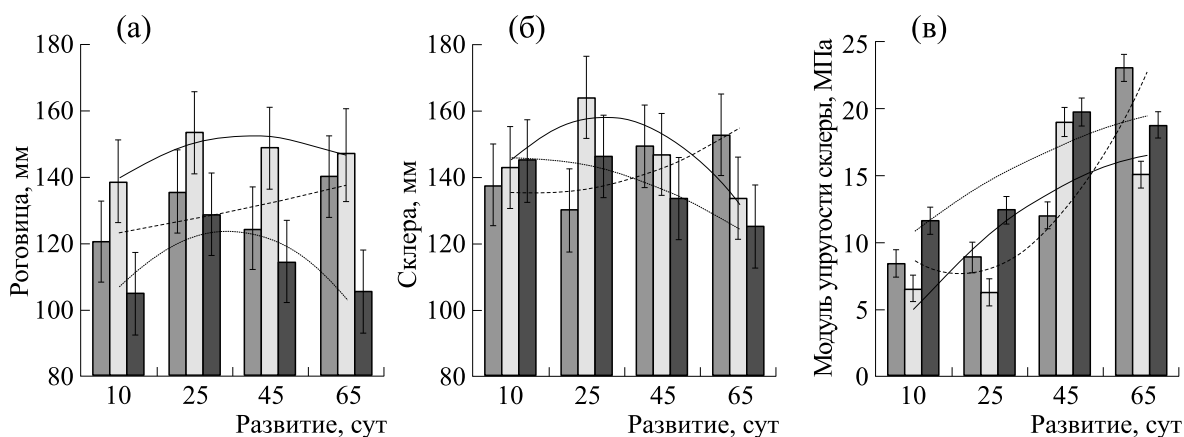


Рис. 3. Толщина роговицы (а) и склеры (б) глаза перепела; (в) – модуль упругости склеры в зависимости от возраста и спектра повседневного освещения: белые столбики – группа «желтого» света, серые – группа «синего» света, черные – группа «красного» света. Линии тренда – результат полиномиальной аппроксимации второй степени.

группой физиологически комфортного «желтого» света и эти показатели варьируются для разных возрастов.

На рис. 3в приведены значения модуля упругости склеральной оболочки, которая обеспечивает целостность глаза и, предположительно, меняется в условиях интенсивного роста в подростковом возрасте. Результаты испытаний показывают, что с возрастом модуль упругости растет, и при измененных световых условиях этот рост начинается в более раннем возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для изучения влияния спектра повседневного освещения на развитие зрения человека были проведены эксперименты на животной модели (перепел японский) в условиях *in vitro* и *in situ*. Методом акустической микроскопии получены значения размеров структур глазного яблока — толщина передней камеры, хрусталика, склеры, роговицы и стекловидного тела. Измерения проводились на птенцах разного возраста от 10 до 65 суток. Модель японского перепела позволила выявить закономерности в динамике развития этих структур, подтвердить предположение о провоцировании близорукости в раннем возрасте при наличии неблагоприятных условий повседневной освещенности. Эксперименты показывают, что развитие глаз чувствительно к присутствию в спектре света преобладающих «синих» и «красных» компонентов и может приводить к аномалиям развития глаз, миопизации. Особенно это выражено для пубертатного возраста.

Показано, что на сегодняшний день предложенная методика и подход в исследовании данной проблемы имеют большой потенциал.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (темы № 1201253306 и № 001201253314), договора о научно-техническом сотрудничестве № 59-23 между ИБХФ РАН и ИМБП РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Содержание птиц и их вывод из эксперимента декапитацией выполняли согласно «Правилам надлежащей лабораторной практики», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 года № 199н.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holden B. A., Fricke T. R., Wilson D. A., Jong M., Naidoo K. S., Sankaridurg P., Wong T. Y., Naduvilath T. J., and Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, **123** (5), 1036–1042 (2016). DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
2. Smith E. L. 3rd and Hung L. F. Form-deprivation myopia in monkeys is a graded phenomenon. *Vision Res.*, **40** (4), 371–381 (2000). DOI: 10.1016/s0042-6989(99)00184-4
3. Апрасюхина Н. И. *Основы анатомии и физиологии детей раннего и дошкольного возраста* (ПГУ, Новополюцк, 2015).
4. Foulds W., Barathi V., and Luu D. Progressive myopia or hyperopia can be induced in chicks and reversed by manipulation of the chromaticity of ambient light. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **54**, 8004–8012 (2013). DOI: 10.1167/jiovs.13-12476
5. Пигирева М. Д. и Афанасьев Г. Д. *Перепеловодство* (Росагропромиздат, М., 1989).
6. Rucker F. Monochromatic and white light and the regulation of eye growth. *Exp. Eye Res.*, **184**, 172–182 (2019). DOI: 10.1016/j.exer.2019.04.020
7. Mc Brien N. A., Moghaddam H. O., New R., and Williams L. R. Experimental myopia in a diurnal mammal (*Sciurus carolinensis*) with no accommodative ability. *J. Physiol.*, **469**, 427–441 (1993). DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019821
8. Schaeffel F. and Howland H. C. Properties of the feedback loops controlling eye growth and refractive state in the chicken. *Vision Res.*, **31**, 717–734 (1991). DOI: 10.1016/0042-6989(91)90011-S
9. Wallman J. and Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*, **43**, 447–468 (2004). DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.008
10. *Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей*. Под ред. В. В. Нероева и Т. Н. Киселевой («ИКАР», М., 2019).
11. Troilo D., Smith E. L. 3rd, Nickla D. L., Ashby R., Tkatchenko A. V., Ostrin L. A., Gawne T. J., Pardue M. T., Summers J. A., Kee C., Schroedl F., Wahl S., and Jones L. IMI — Report on experimental models of emmetropization and myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **60**, M31–M88 (2019). DOI: 10.1167/jiovs.18-25967
12. Wisely C. E., Sayed J. A., Tamez H., Zelinka C., Abdel-Rahman M. H., Fischer A. J., and Cebulla C. M. The chick eye in vision research: An excellent model for the study of ocular disease. *Prog. Retin. Eye Res.*, **61**, 72–97 (2017). DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.06.004
13. Nickla D. Ocular diurnal rhythms and eye growth regulation: Where we are 50 years after Lauber. *Exp. Eye Res.*, **114**, 25–34 (2013). DOI: 10.1016/j.exer.2012.12.013
14. Ostrin L. A. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clin. Exp. Optom.*, **102**, 99–108 (2019). DOI: 10.1111/cxo.12824

15. Mizutani M. Establishment of inbred strains of chicken and japanese quail and their potential as animal models. *Exp. Anim.*, **51**, 417–29 (2002). DOI: 10.1538/exp-anim.51.417
16. Coleman D., Silverman R. H., Chabi A., Rondeau M. J., Shung K., Cannata J., and Lincoff H. High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment. *Ophthalmology*, **111**, 1344–1351 (2004). DOI: 10.1016/j.opht.2003.10.029
17. Foster F. S., Zhang M. Y., Duckett A. S., Cucevic V., and Pavlin C. J. *In vivo* imaging of embryonic development in the mouse eye by ultrasound biomicroscopy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **44**, 2361–2366 (2003). DOI: 10.1167/iops.02-0911
18. Pavlin C., Easterbrook M., Hurwitz J., Harasiewicz K., and Foster F. S. Ultrasound biomicroscopy in the assessment of anterior scleral disease. *Am. J. Ophthalmol.*, **116**, 854–857 (1993). DOI: 10.1016/S0002-9394(14)73207-6
19. Nakamura Y., Kusano K., Nakamura K., Kobayashi K., Hozumi N., Saijo Y., and Ohe T. A new diagnostic feasibility for cardiomyopathy utilizing acoustic microscopy. *World J. Cardiovasc. Dis.*, **3**, 22–30 (2013). DOI: 10.4236/wjcd.2013.31006
20. Xie R., Qiu B., Chhablani J., and Zhang X. Evaluation of choroidal thickness using optical coherent tomography: A Review. *Front. Med. (Lausanne)*, **3**, 783519 (2021). DOI: 10.3389/fmed.2021.783519
21. Zakutailov K. V., Levin V. M., and Petronyuk Y. S. High-resolution ultrasonic ultrasound methods: Microstructure visualization and diagnostics of elastic properties of modern materials (Review). *Inorg. Mater.*, **46**, 1655–1661 (2010). DOI: 10.1134/S0020168510150100
22. Петронюк Ю. С., Храмцова Е. А., Левин В. М., Бонарцев А. П., Воинова В. В., Бонарцева Г. А., Мураев А. А., Асфаров Т. Ф. и Гусейнов Н. А. Развитие методов акустической микроскопии для наблюдения процессов остеогенеза в регенеративной медицине. *Изв. РАН. Сер. физ.*, **84** (6), 799–802 (2020). DOI: 10.31857/S0367676520060204
23. Петронюк Ю. С., Трофимова Н. Н., Зак П. П., Храмцова Е. А., Андрюхина О. М., Андрюхина А. С., Рябцева А. А., Гурьева Т. С., Медникова Е. И., Титов С. А. и Левин В. М. Исследование глазных патологий на биомодели японского перепела *Coturnix japonica*. *Хим. физика*, **41** (2), 27–33 (2022). DOI: 10.31857/S0207401X22020078
24. Хилл К., Тер Хаар Г. и Бэмбер Дж. *Ультразвук в медицине*. Под ред. О. А. Сапожникова и др. (Физматлит., М., 2008).
25. Трофимова Н. Н., Петронюк Ю. С., Гурьева Т. С., Медникова Е. И. и Зак П. П. Влияние спектральной составляющей повседневного освещения на формирование структуры глаза японского перепела *Coturnix japonica*. *Сенсорные системы*, **36** (3), 226–233 (2022). DOI: 10.31857/S0235009222030088

Investigating the Physiological Role of Spectral Composition of Daily Light Exposure in the Development of Childhood Myopia

N.N. Trofimova*, Y.S. Petronyuk*, E.A. Khramtsova*, V.V. Sokolova*, **, K.G. Antipova***, T.S. Gurieva****, and E.I. Mednikova****

*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia

**P.N. Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Leninskii prosp. 53, Moscow, 119991 Russia

***National Research Centre “Kurchatov Institute”, pl. Akademika Kurchatova 1, Moscow, 123182 Russia

****Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007 Russia

The present study is an attempt to experimentally create conditions for the development of childhood myopia in laboratory animals. The measurements were taken using ultrasound technique for different age groups of the Japanese quail *Coturnix japonica* dom. — chicks (10, 25, and 45 days) and mature birds (65 days) in *in situ* conditions. To simulate the processes of myopization, sources of narrow-spectrum blue (450 ± 50 nm), red (600 ± 50 nm) and yellow (550 ± 50 nm), the most comfortable for the eye, light were used. High-frequency focused ultrasound (30–80 MHz) and the B/Z scanning mode were applied for the high-quality visualization of the fine structure of the chicks' eye in the sagittal plane. The obtained data on the eyeball size, the lens and scleral-cornea, vitreous body and the chorioretinal complex revealed the age-related changes in the animal eye development. Preliminary data on the sclera elasticity of the quail's eye are presented.

Keywords: adolescent myopia, daily light exposure, ultrasound, sclera, elastic modulus, Japanese quail