

Artykuł przeglądowy

B. MACHNA^{1,2,3}, I. JASTRZEBSKA-MIAZGA⁴, A. PACWA^{1,3,5,6}, X. LIU^{1,3}, M. OSEKA², A. SMEDOWSKI^{3,5,7,8}

MODELE EKSPERYMENTALNE ROZWOJU KRÓTKOWIDZOŚCI: PRZEGLĄD LITERATURY

¹ Katedra Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska; ² Oftalabs, Polska; ³ Laboratorium Badań Translacyjnych w Okulistyce, Katedra Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska; ⁴ Katedra Okulistyki, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Kornela Gibińskiego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska; ⁵ GlaucoTech Co., Katowice, Polska; ⁶ Katedra Fizjologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska; ⁷ Katedra Okulistyki Dziecięcej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska; ⁸ Katedra Okulistyki Dziecięcej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Kornela Gibińskiego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

Krótkowzroczność jest jedną z najczęściej występujących wad refrakcji i jedną z głównych przyczyn upośledzenia wzroku oraz ślepoty na całym świecie. Wynika ona z niedopasowania długości osiowej gałki ocznej do jej mocy optycznej, co powoduje, że płaszczyzna ogniskowa znajduje się przed siatkówką. U dzieci i młodych dorosłych krótkowzroczność jest najczęściej spowodowana nadmiernym wydłużeniem gałki ocznej w trakcie rozwoju – co stanowi charakterystyczną cechę krótkowzroczności w wieku szkolnym oraz niektórych wczesnych postaci genetycznych tej wady. Jednak wada refrakcji krótkowzrocznej może również wynikać z innych mechanizmów, takich jak zwiększona moc soczewki w przypadku zaćmy jądrowej związanej z wiekiem lub zwiększone wygięcie rogówki w przypadku stożka rogówki, które nie są związane z wydłużeniem osiowym. Częstość występowania krótkowzroczności wśród młodych dorosłych Azjatów wzrosła z 20–30% do 80–85% w ciągu ostatnich 50 lat. Natomiast najnowsze dane metaanalizy dotyczące młodych dorosłych w Europie, kładące nacisk na badania z refrakcją cykloplegiczną niezbędną dla dokładności, wskazują na częstość występowania krótkowzroczności na poziomie około 19–24%. Częstość występowania wysokiej krótkowzroczności (większej lub równej –6,0 dioptrii) wzrosła w ciągu ostatnich 50 lat nieproporcjonalnie w stosunku do krótkowzroczności, z 1–5% do 10–20%, stając się problemem globalnym. Uważa się, że przyczyną tego stanu rzeczy jest styl życia i długotrwałe wykonywanie czynności wymagających widzenia z bliska. Chociaż wady refrakcji można korygować, patologie zagrażające wzrokowi, takie jak odwarstwienie siatkówki, zwyrodnienie plamki żółtej, jaskra i zaćma, są trudniejsze do opanowania. Dzięki wieloletnim badaniom coraz lepiej poznaje się biologiczne mechanizmy wzrostu oka i rozwoju refrakcji. Badano również mechanizmy kaskad sygnałowych łączące przetwarzanie obrazu w siatkówce ze zmianami grubości naczyńki i rozwojem twardówki. Chociaż siatkówka może wykrywać nieostrość i zmiany w ostrości, dziesięciolecia badań doprowadziły do coraz lepszego zrozumienia podstawowych szlaków wzrostu oka kierowanego wzrokiem, jednak dokładne początkowe mechanizmy, dzięki którym siatkówka wykrywa i przekształca te sygnały optyczne, pozostają aktywnym i ważnym obszarem badań. Badania na zwierzętach wykazały, że siatkówka może lokalnie regulować wzrost gałki ocznej kierowany wzrokiem poprzez mechanizmy wewnętrzne, nawet przy braku bezpośredniego sygnału z mózgu. Dokładne mechanizmy molekularne leżące u podstaw powszechnych form krótkowzroczności, szczególnie tych związanych z wydłużeniem osiowym, nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione. Odzwierciedla to złożoność i wieloczynnikowe wpływy charakterystyczne nawet dla tych powszechnych form, a także wyzwania związane z modelami eksperymentalnymi w zakresie pełnego odtworzenia wszystkich aspektów stanu u ludzi.

Słowa kluczowe: *krótkowzroczność, rozogniskowanie siatkówki, wydłużenie osiowe, dopamina, siatkówka, deprywacja wzrokowa, wzrost gałki ocznej, naczyńka, mikroRNA, antagoniści receptorów muskarynowych*

FIZJOLOGICZNE I BIOCHEMICZNE MECHANIZMY ROZWOJU KRÓTKOWIDZOŚCI

Badania z wykorzystaniem różnych modeli zwierzęcych, od naczelnych po pisklęta i gryzonie, pomogły ustalić podstawowe mechanizmy emmetropizacji i rozwoju krótkowzroczności. Głównymi kierunkami, na które należy zwrócić uwagę, są sygnały wzrokowe powodujące defokus siatkówki, które są odpowiedzialne za kierowanie rozwojem oka i emmetropizacją. Poprzez manipulowanie stosowanym defokusem siatkówki można wpływać na rozwój i wady refrakcji oka. W normalnie rozwijającym się oku defokus nadwzrocznościowy wyzwała sygnały biochemiczne

które stymulują wydłużanie osiowe, podczas gdy niedowidzenie powodowane przez niedobór ostrości hamuje wzrost gałki ocznej (1). Sygnały te, powstające w neuroretinie, są przekazywane i aktywnie modulowane przez barwnikowy nabłonek siatkówki (RPE) oraz naczyńki, co prowadzi do rozległej przebudowy strukturalnej, która – choć w największym stopniu wpływa na twardówkę, zmieniając długość osiową – obejmuje również zmiany w samej neuroretinie, RPE i naczyńki. Zakłócenie lub błędna interpretacja tych sygnałów niedostrośności siatkówkowej może zaburzyć tę pętlę sprzężenia zwrotnego, prowadząc do trwałego wydłużenia osiowego (krótkowzroczności) lub niewystarczającego wzrostu (dalekowzroczności) (2-4). Oprócz dowodów empirycznych pochodzących z badań na zwierzętach i badań molekularnych, ramy teoretyczne dostarczyły cennych spostrzeżeń dotyczących

kontroli wzrostu oka. Hung i współpracownicy zaproponowali teorię stopniowej defokusa siatkówki (5), a później rozszerzyli ją do modelu unifikującego (6), z których oba konceptualizują emmetropizację jako proces regulowany sprzężeniem zwrotnym, napędzany przez defokus siatkówki. Modele te, poparte analizą schematyczną i symulacją komputerową, opisują, w jaki sposób sygnały defokusa mogą stopniowo wpływać na wydłużanie osiowe.

Zmiany w rozwoju oka wywołane bodźcami wzrokowymi mają największy wpływ na oczy młodych zwierząt, choć u starszych osobników również mogą wystąpić dostosowania kompensacyjne (7–9). Ponadto sygnały odpowiedzialne za kierowanie wzrostem oka są przetwarzane lokalnie. Nawet przerwanie nerwu wzrokowego nie uniemożliwia kompensacji niedostrońności. Ograniczenie niedostrońności do lokalnych obszarów siatkówki prowadzi do regionalnych zmian w rozwoju oka. Wykazano, że zlokalizowane obszary obwodowej siatkówki, szczególnie w kwadrantach nosowym, skroniowym i dolnym, niezależnie regulują wzrost oka pod wpływem nieostrych lub pozbawionych formy bodźców wzrokowych. Te regionalne reakcje mogą prowadzić do sektorowych zmian w wydłużeniu osiowym, które łącznie wpływają na rozwój refrakcji centralnej (8, 10, 11). Wzrost wywołany niedostrzałem zawsze wiąże się ze zmianami w macierzy pozakomórkowej twardówki oraz jej właściwościach biomechanicznych (12).

Zaobserwowano również zmiany grubości naczyniówki (13). Naczyniówka odgrywa aktywną rolę w wizualnej kontroli rozwoju oka i refrakcji, jako część reakcji kompensacyjnej na wywołane rozogniskowanie i może wpływać na emmetropizację oraz rozwój oka jako reakcja akomodacyjna (14, 15).

Poprzez procesy komórkowe, które nie wymagają akomodacji ani aktywności mięśnia rzęskowego, a także potencjalne działania muskarynowe i niemuskarynowe, atropina wpływa na rozwój oka i zapobiega indukowanej krótkowzroczności (2). Istnieje kilka substancji biochemicznych biorących udział w regulacji wzrostu oka. Lista obejmuje między innymi dopaminę siatkówkową lub kwas retinowy. Może istnieć kaskada sygnałów komórkowych pochodzących z siatkówki, które wpływają na biochemię twardówki i kontrolują rozwój oka, zgodnie z różnymi zmianami w siatkówce, RPE, naczyniówce i twardówce. Zmiany molekularne w ekspresji genów w tych strukturach sugerują, że siatkówka wykorzystuje odrębne szlaki do sygnalizowania niedostrońności krótkowzrocznej i dalekowzrocznej w celu rozwoju oka.

Dziesięciolecia badań z wykorzystaniem różnorodnych modeli eksperymentalnych na zwierzętach jednoznacznie wykazały, że sprzężenie zwrotne wzrokowe ma kluczowe znaczenie w kierowaniu rozwojem refrakcji i ogólnym wzrostem oka. Modele te miały kluczowe znaczenie dla zidentyfikowania kluczowych powiązań mechanistycznych między doświadczeniem wzrokowym, bodźcami środowiskowymi i czynnikami genetycznymi, a także dla nakreślenia złożonych szlaków regulacyjnych, które rządzą wzrostem oka, emmetropizacją i postępem krótkowzroczności.

Krótkowzroczność może rozwinąć się jako adaptacja do środowiskowych scenariuszy wzrokowych poprzez procesy emmetropizacji, ale może również postępować z powodu kombinacji warunków wzrokowych i zmiennych genetycznych, które zmieniają działanie mechanizmów kontroli rozwoju oka kierowanych wzrokiem.

MODELE ZWIERZĘCE NAJCZĘŚCIEJ WYKORZYSTYWANE W BADANIACH NAD EMMETROPIZACJĄ I KRÓTKOWIDZOŚCIĄ

Termin „emmetropizacja” jest często szeroko stosowany w literaturze do opisanego procesu rozwoju refrakcji kierowanego wzrokiem, w którym oko dostosowuje swoje elementy w celu uzyskania ostrego widzenia w trakcie wzrostu (2). Jednak koncepcja ta i jej dokładny punkt docelowy są przedmiotem wielu dyskusji. Jak zauważają Rozema *i in.*, „emmetropizacja” jest czasami uważana za źródło niejasności, ponieważ może sugerować mechanizm dążący do precyzyjnej zerowej wady refrakcji (0 D lub

doskonałą emmetropię) (16). Jednak ta tradycyjna interpretacja jest przedmiotem dyskusji, ponieważ dowody pochodzące z danych epidemiologicznych dotyczących ludzi oraz badań porównawczych wskazują, że proces rozwojowy często stabilizuje się w stanie niewielkiej nadwzroczności (*np.* od +0,50 D do

+1,00 D w warunkach cykloplegii), a nie w stanie absolutnej emmetropii (16). Zrozumienie tych niuansów dotyczących celów i wyników wzrostu gałki ocznej sterowanego bodźcami wzrokowymi – w tym tego, czy celem jest emmetropia bez stosowania środków rozszerzających źrenicę, czy też konkretny stan refrakcji po zastosowaniu takich środków – ma istotne znaczenie przy ocenie modeli eksperymentalnych i ich przydatności w kontekście krótkowzroczności u ludzi. Badania na zwierzętach pozostają kluczowe dla analizy aktywnych mechanizmów sterowanych bodźcami wzrokowymi, które biorą udział w tych adaptacjach refrakcyjnych. Bodźce wzrokowe są kluczowym czynnikiem modulującym poporodowy wzrost gałki ocznej, a u wielu badanych gatunków proces ten generalnie kieruje oko w stronę emmetropii (2, 16, 17). Jednak wyniki i skuteczność emmetropizacji mogą się różnić między gatunkami, a nawet między różnymi szczepami genetycznymi w obrębie jednego gatunku; na przykład badania na myszach wykazały, że podczas gdy niektóre szczepy rozwijają emmetropię lub krótkowzroczność, inne wykazują naturalną tendencję do nadwzroczności w normalnych warunkach wzrokowych (18). Pomimo tych różnic podstawowe zasady wzrostu oka kierowanego bodźcami wzrokowymi wydają się być w dużej mierze zachowane.

Krótkowzroczność można wywołać eksperymentalnie w modelach zwierzęcych poprzez umieszczenie soczewek ujemnych (wklęsłych) przed okiem, natomiast dalekowzroczność można analogicznie wywołać poprzez dodanie soczewek dodatnich (wypukłych) (19–22). Oprócz modeli opartych na soczewkach i pozbawieniu bodźców wzrokowych opracowano kilka alternatywnych metod eksperymentalnych w celu zbadania mechanizmów rozwoju refrakcji. Manipulacja podłużną aberracją chromatyczną (LCA) za pomocą oświetlenia wąskopasmowego wykazała, że sygnały spektralne mogą wpływać na rozwój refrakcji, przy czym ekspozycja na światło o długiej fali (czerwone) sprzyja nadwzroczności i hamuje postęp krótkowzroczności w modelach zwierzęcych (23, 24). Ponadto wykazano, że zróżnicowana stymulacja ścieżek ON i OFF siatkówki wpływa na wzrost gałki ocznej, co sugeruje, że polaryzacja kontrastu i przetwarzanie luminancji odgrywają istotną rolę w rozwoju refrakcji (25). Eksperymenty z hodowlą w ciemności wykazały, że brak bodźców wzrokowych może zakłócić normalne wzorce wzrostu gałki ocznej, prowadząc do przesunięć w kierunku krótkowzroczności (26, 27). Ponadto stwierdzono, że zmiany natężenia światła otoczenia modulują uwalnianie dopaminy w siatkówce, przy czym wyższe poziomy światła wywierają działanie ochronne przed krótkowzrocznością poprzez hamowanie nadmiernego wydłużania osiowego (28). Łącznie metody te dostarczają cennych informacji na temat złożonej interakcji między czynnikami środowiskowymi a regulacją wzrostu gałki ocznej. Badano eksperymentalne modele krótkowzroczności i wzrokowej regulacji wzrostu gałki ocznej u szerokiej gamy różnorodnych gatunków, w tym bezkręgowców i naczelnych. Gatunki te obejmują makaka (27), marmozetę (29), ryjówkę drzewną (7), kurczaka (30), świnkę morską (31), mysz (32), rybę (26) i kałamarnicę (33). Z wyjątkiem kałamarnicy, u wszystkich tych gatunków wykazano występowanie krótkowzroczności w odpowiedzi na deprywację wzrokową, kompensację narzuconego optycznie niedostrzegania z bliska i daleka poprzez regulację długości osiowej oraz powrót do prawidłowej refrakcji po usunięciu deprywacji wzrokowej lub niedostrzegania optycznego. Pomimo najmniejszej ilości danych, model kałamarnicy reagował na kontrolowaną zmianę środowiska wzrokowego, zmieniając swój wzrost po poprawie ostrości: Turnbull *i in.* osiągnęli to poprzez wykorzystanie naturalnej podłużnej aberracji chromatycznej (LCA) do stworzenia zróżnicowanych ogniskowych w oczach kałamarnicy (33). Wyniki te sugerują, że wzrokowa regulacja wzrostu oka jest fundamentalną cechą oka typu aparatu fotograficznego, potencjalnie ewoluującą niezależnie w różnych liniach ewolucyjnych. Pomimo znacznych różnic w ekologii, anatomii oka, funkcji wzrokowej i ostrości widzenia, różnorodne gatunki, w tym zarówno kręgowce, jak i bezkręgowce, wykazują wzrost oka sterowany wzrokiem

, co wskazuje, że kluczowe mechanizmy regulacyjne są w dużym stopniu zachowane. Każdy gatunek oferuje wyraźne zalety w badaniu mechanizmów wzrostu oka sterowanego wzrokiem oraz ważnych szlaków sygnałowych, które kontrolują rozwój refrakcji oka u różnych gatunków z eksperymentalnego punktu widzenia; jednakże różnice fizjologiczne i anatomiczne muszą być brane pod uwagę przy próbie ekstrapolacji wyników na ludzi

(21). Chociaż istnieją znaczące różnice między gatunkami, ogólna budowa komórkowa siatkówki oraz obwody sygnałów nerwowych są zasadniczo podobne u kręgowców (34, 35). Podczas gdy niektóre gatunki mogą być wielogniskowe lub posiadać area centralis lub pasmo wzrokowe, które są obszarami siatkówki o większej gęstości fotoreceptorów i komórek zwojowych, naczelnie prowadzące tryb dzienny, takie jak ludzie, posiadają pojedynczą plamkę odpowiedzialną za postrzeganie o wysokiej ostrości wzroku (36–38). Struktura naczyniowa siatkówki oraz typy fotopigmentów wzrokowych umożliwiających postrzeganie kolorów różnią się u poszczególnych zwierząt (38–41). W tabeli 1 porównano i zestawiono siatkówki najpopularniejszych gatunków eksperymentalnych w oparciu o ich anatomiczne podobieństwa i różnice.

Istnieją znaczące różnice międzygatunkowe w mechanizmach akomodacji, które kontrolują zdolność oka do skupiania wzroku i mogą potencjalnie przyczynić się do rozwoju krótkowzroczności poprzez wpływ na rozogniskowanie siatkówki. U wielu gatunków, w tym u ludzi, akomodacja odbywa się poprzez zmianę mocy soczewki oka poprzez skurcz mięśnia rzęskowego, jednak u niektórych innych gatunków (ryb) akomodacja odbywa się poprzez przesuwanie soczewki do przodu i do tyłu (42, 43). Zauważono również, że oczy niektórych zwierząt (piskląt) mają zdolność zmiany mocy rogówki (30, 44, 45).

Pierwsze doniesienie o eksperymentalnym wywołaniu krótkowzroczności opublikowali Wiesel i Raviola (46), którzy zastosowali zrośnięcie powiek u małp i wykazali, że ta forma wczesnego upośledzenia wzroku prowadziła do krótkowzrocznego przesunięcia stanu refrakcji i wydłużenia osiowego. Krótkowzroczność można wywołać poprzez deprywację wzrokową

modele krótkowzroczności wywołanej brakiem formy (FDM) lub stosując na przykład soczewki ujemne (krótkowzroczność wywołana soczewkami, LIM) (47) albo poprzez tworzenie zwierząt genetycznie zmodyfikowanych (48). W porównaniu z deprywacją formy, krótkowzroczność wywołana soczewką (LIM) powoduje u myszy bardziej wyraźne przesunięcie w kierunku krótkowzroczności i większe wydłużenie osiowe, co wykazali Barathi *i in.* (47) przy użyciu soczewek okularowych o mocy -10 D. Tymczasem pod względem stopnia krótkowzroczności, długości osiowej i zmian patologicznych modele FDM i LIM nie różniły się znacząco od siebie w modelu świnki morskiej

(31). Tabela 2 przedstawia porównanie dwóch powszechnie stosowanych paradygmatów eksperymentalnej indukcji krótkowzroczności (49).

Świnka morska stanowi cenny i szeroko stosowany model do eksperymentalnego badania krótkowzroczności. Xiao *i in.* (31) podkreślają jego przydatność ze względu na dużą wrażliwość zarówno na metody deprywacji wzrokowej, jak i indukcji soczewkowej, co czyni go wysoce responsywnym i skutecznym modelem do badania indukcji krótkowzroczności. Warto również zauważyć, że Xiao *i in.* sugerują, iż naczelnie są ogólnie uważane za najbardziej idealne modele ludzkiej krótkowzroczności, biorąc pod uwagę ich większe podobieństwa w anatomii i fizjologii oka (31).

MODULATORY WZROSTU OKA W SIATKÓWCE

Przeprowadzono liczne badania nad neuroprzekaznikami siatkówki, w tym dopaminą, acetylocholiną, insuliną i glukagonem, w celu określenia ich roli w regulacji wzrostu gałki ocznej (50–52).

Główną katecholaminą obecną w siatkówce jest dopamina. Za produkcję i uwalnianie tego neuroprzekaznika odpowiedzialne są dopaminergiczne komórki amakrynowe i międzyplexiformowe (53). Komórki dopaminergiczne amakrynowe (DAC), które są nieregularnie rozmieszczone w całej siatkówce, wytwarzają i uwalniają dopaminę siatkówkową (53). Kilka rodzajów receptorów postsynaptycznych może być aktywowanych przez dopaminę poprzez lokalne uwalnianie synaptyczne z DAC

Tabela 1. Różnice w budowie siatkówki u gatunków wykorzystywanych w modelach krótkowzroczności (UV – promieniowanie ultrafioletowe; S – krótka długość fali; M – średnia długość fali; L – długa długość fali) (29, 72, 82, 148–170).

Gatunek	Grubość centralnej części siatkówki	Typy fotoreceptorów	Szczytowa czułość klasy fotoreceptorów	Obszar o wysokiej gęstości komórek
Człowiek	182 μm w plamce żółtej ¹⁴⁸	Pręciki, czopki	S (419 nm), M (531 nm), L (558 nm) ¹⁵⁰	Punkt żółty (38 000 komórek zwojowych/ mm^2) ¹⁵¹
Rhesus (Macaca mulatta)	207 μm ¹⁵²	Pręciki, czopki	S (440 nm), M (536 nm), L (565 nm) ^{153,154}	Plamka (33 000 komórek zwojowych/ mm^2) ¹⁵⁵
Marmozeta	230 μm ²⁹	Pręciki, czopki	M/L (543, 556, 563 nm) ¹⁵⁶	Punkt centralny siatkówki ²⁹
Ryjówka drzewna	213 μm ⁷²	Pręciki, czopki	S (428 nm), L (555 nm) ¹⁵⁷	Area centralis ¹⁵⁸
Świnka morska	150 μm ¹⁵⁹	Pręciki, czopki	S (429 nm), M (529 nm) ¹⁶⁰	Pasmo wzrokowe (2 272 komórek/ mm^2) ¹⁶¹
Mysz	202 μm ¹⁶²	Pręciki, czopki	UV (370 nm), M (505 nm) ¹⁶³	Pasmo wzrokowe (6000 komórek zwojowych/ mm^2) ¹⁶²
Pisklą	295–350 μm w obszarze centralnym ^{82, 164}	Pręciki, czopki	S1 (415 nm), S2 (455 nm), M (508 nm), L (571 nm) ¹⁶⁵	Area centralis (24 000 komórek zwojowych/ mm^2) ¹⁶⁶
Ryba (danio przegowany)	191 μm ¹⁶⁷	Pręciki, czopki	UV (361 nm), S (411 nm), M1 (482 nm), M2 (503 nm), L (565 nm) ¹⁶⁸	Area centralis (37 000 komórek zwojowych/ mm^2) ¹⁶⁹
Ryba (tilapia)	200 μm ¹⁷⁰	Pręciki, czopki	S1 (380–420 nm), S2 (440–480 nm), M/L (500–600 nm), i (600–800 nm) ¹⁴⁹	Brak danych

(54) lub pozasynaptycznie poprzez dyfuzję parakrynną przez siatkówkę (55). Wahanie stężenia metabolitów szlaku dopaminergicznego obserwowane podczas eksperymentalnie wywołanych zmian w rozwoju gałki ocznej i jej refrakcji, a także wpływ leków dopaminergicznych na eksperymentalnie wywołaną krótkowzroczność sugerują, że dopamina odgrywa istotną rolę w regulacji rozwoju gałki ocznej (50, 51, 53, 56).

Ilość światła docierającego do siatkówki ma znaczący wpływ na uwalnianie dopaminy, które przebiega zgodnie z cyklem dobowym, charakteryzującym się wysokim uwalnianiem w ciągu dnia i zmniejszonym uwalnianiem w nocy (57, 58). Rytm ten jest u piskląt wyznaczany głównie przez światło, z niewielkim udziałem czynnika okołodobowego (57, 58). Uważa się, że poprzez regulację sprzężenia komórkowego i modulowanie dobowych cykli siatkówki dopamina pełni rolę neuromodulacyjną w adaptacji do światła (53, 57). Regulację wzrostu gałki ocznej powiązano z układem dopaminergicznym, co pokazano na rys. 1. U piskląt, makaków rebus, świnek morskich i ryjówek siatkówkowa dopamina ulega obniżeniu w trakcie przyspieszonego wzrostu gałki ocznej (59–62). Dyfuzory lub soczewki ujemne mogą zmniejszać metabolizm i uwalnianie dopaminy u osób z FDM i LIM, zgodnie ze średnioterminowymi zmianami w tempie syntezy dopaminy, jej obrotu oraz stężenia dopaminy i kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego (DOPAC), metabolitu dopaminy (56).

Badacze wykazali, że w oczach, w których rozwija się krótkowzroczność spowodowana deprivacją formy (FDM), poziomy DOPAC w ciele szklistym nadal rosną w odpowiedzi na ekspozycję na światło, ale amplituda tego wzrostu jest znacznie osłabiona w porównaniu z oczami niepoddanymi deprivacji, co wskazuje na zmniejszoną, ale nie całkowicie zanikłą odpowiedź dopaminergiczną (63). Pokazuje to, że uwalnianie dopaminy ulega bardzo szybkiemu zmniejszeniu, a następnie pozostaje na stałym poziomie. Ostatecznym pytaniem jest, czy spadek uwalniania dopaminy jest przyczyną, czy konsekwencją zwiększonego tempa wzrostu gałki ocznej.

Suplementacja agonistami receptorów dopaminowych zatrzymuje nieprawidłowe wydłużanie osiowe zarówno w FDM, jak i w LIM (61). Jednak według najnowszej analizy przeprowadzonej na świnkach morskich postęp wydłużania osiowego w LIM wydaje się być w większym stopniu niezależny od dopaminy (61). Częstość występowania krótkowzroczności może być niższa u dzieci, które spędzają więcej czasu na świeżym powietrzu (64) ze względu na wywołane światłem zmiany w produkcji dopaminy. W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano korelację między produkcją dopaminy w siatkówce, natężeniem światła i zmniejszoną częstością występowania krótkowzroczności u piskląt, co potwierdza tę hipotezę. hipoteza (65).

W innym niedawnym badaniu na pisklętach wspomniano o znaczeniu ekspozycji na światło dla podwyższenia poziomu dopaminy. Po 30 minutach przebywania w świetle białym (430–630 nm, 468 luksów) stężenia dopaminy w siatkówce i DOPAC w ciele szklistym były znacznie wyższe w porównaniu z pisklętami trzymanymi w ciemności. W porównaniu z innymi oczami z czarnymi zasłonkami stężenie DOPAC w ciele szklistym było również podwyższone po ekspozycji na światło czerwone, niebieskie lub UV (14).

Acetylocholina (ACh) odgrywa ważną rolę w rozwoju siatkówki i może brać udział w regulacji wzrostu oka. Jest syntetyzowana i uwalniana przez cholinergiczne komórki amakrynowe i stwierdzono, że wpływa na przetwarzanie wzrokowe oraz sygnalizację komórkową w siatkówce (66). Badania sugerują, że ACh może przyczynić się do wzrokowej regulacji wzrostu oka i rozwoju krótkowzroczności poprzez modulację szlaków sygnalizacyjnych siatkówki (52).

Receptory ACh dzielą się na dwie główne grupy receptorów błonowych: jonotropowe nikotynowe receptory acetylocholino (nAChR) oraz metabotropowe muskarynowe receptory acetylocholino (mAChR) (67). Wydaje się, że acetylocholina odgrywa kluczową rolę w rozwoju siatkówki (66). Obecnie istnieją mocne dowody na to, że acetylocholina reguluje wzrost oka, oddziałując zarówno na receptory muskarynowe (mAChR), jak i nikotynowe (nAChR) (68). Pojawiają się spójne doniesienia o działaniu przeciwnooperacyjnym antagonistów receptorów muskarynowych (takich jak atropina) w modelach zwierzęcych badanych w tym kontekście, które obejmują myszy (69), świnki morskie (70), pisklęta (71), ryjówek drzewne (72) i małpy (46, 59). Doniesiono, że atropina wstrzyknięta do ciała szklistego zapobiega postępowi krótkowzroczności wywołanej soczewką oraz wynikającej z deprivacji wzrokowej u piskląt (71). Najnowsze modele teoretyczne, takie jak teoria stopniowego rozogniskowania siatkówki (IRDT), podkreślają kluczową rolę dopaminy w regulacji wzrostu gałki ocznej. Zgodnie z IRDT, utrzymujące się rozogniskowanie siatkówki zmniejsza uwalnianie dopaminy z komórek amakrynowych i międzypłexiformowych, co prowadzi do zmniejszonej syntezy proteoglikanów i upośledzonej struktury twardówki, sprzyjając w ten sposób wydłużeniu osiowemu i rozwojowi krótkowzroczności (5). Rozwijając tę koncepcję, Hung *i in.* (6) opracowali model obliczeniowy łączący genetycznie zaprogramowaną sygnalizację z mechanizmami sprzężenia zwrotnego rozmycia, wykazując, w jaki sposób zmiany w szlakach, w których pośredniczy dopamina, mogą wpływać na wyniki refrakcji. Modele te podkreślają znaczenie dopaminy jako a neuromodulatora w

Tabela 2. Porównanie dwóch powszechnie stosowanych metod eksperymentalnego wywołania krótkowzroczności (49).

Metoda	Krótkowzroczność spowodowana deprivacją wzrokową	Krótkowzroczność wywołana soczewką
Mechanizm	Zakrycie oka (zazwyczaj za pomocą matowego dyfuzora lub poprzez zszycie powiek)	Soczewka o mocy ujemnej umieszczona przed okiem
Podobieństwa	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie uwalniania dopaminy Zmniejszenie ekspresji genu wczesnej odpowiedzi Egr-1 w siatkówce, odwracalne poprzez wstrzyknięcie agonistów dopaminy Zmniejszenie grubości naczyńówki Wzrost twardówki Hamowanie możliwe do osiągnięcia poprzez wstrzyknięcie atropiny 	
Różnice	<ul style="list-style-type: none"> Brak zdefiniowanego punktu końcowego (warunki pętli otwartej) Dominacja mechanizmu receptorów D2 w hamującym działaniu dopaminy i acetylocholino Poważne opóźnienie spowodowane ekspozycją na jasne światło 	<ul style="list-style-type: none"> Nadmierny wzrost ustalą po neutralizowaniu bodźca (warunki pętli zamkniętej) Uwzględniono zarówno receptory D1, jak i D2 Proces ten jest jedynie spowalniany przez ekspozycję na jasne światło

proces emmetropizacji i jego potencjał jako celu terapeutycznego w strategiach kontroli krótkowzroczności (6). Wykazano również, że rozwój krótkowzroczności jest hamowany przez bardziej specyficzne leki antycholinergiczne, takie jak pirenzepina i himbacyna (60, 73).

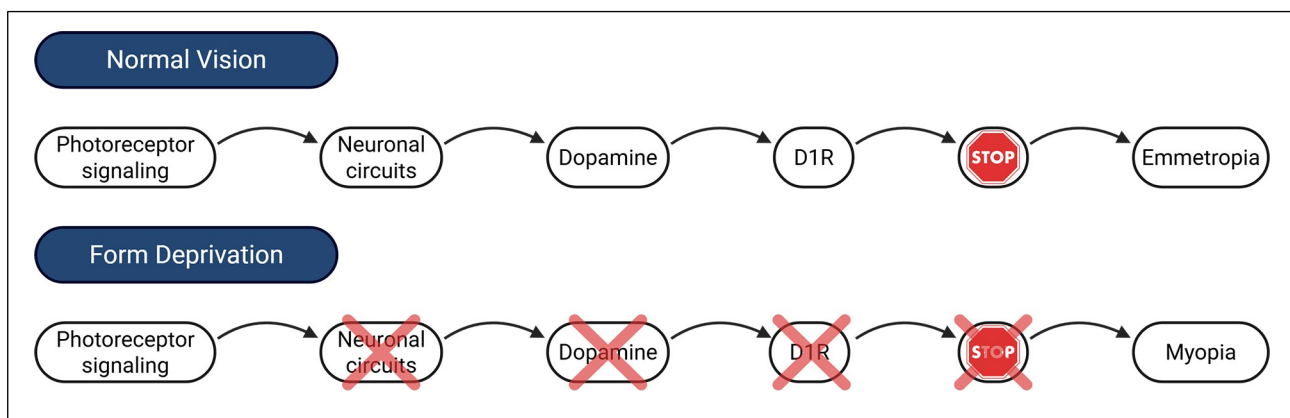
Podobnie jak w przypadku jej ogólnoustrojowej roli, insulina w siatkówce wywiera działanie przeciwne do glukagonu. Insulina stymuluje proliferację komórek progenitorowych układu nerwowego w strefie brzeżnej rzęskowej siatkówki piskłęcia po urodzeniu, podczas gdy glukagon hamuje tę proliferację (74, 75). Komórki macierzyste układu nerwowego namnażają się szybciej w wyniku deprywacji wzrokowej, co powoduje również wydłużenie gałki ocznej. Stwierdzono, że insulina reguluje tworzenie komórek zwojowych i ich regenerację po utracie komórek wywołanej toksynami (76). Glukagon może odgrywać rolę w wykrywaniu nieostrości, przynajmniej u piskląt. Feldkaemper *i wsp.* przeprowadzili badanie, w którym pisklątom podawano do ciała szklistej wstrzyknięcia soli fizjologicznej lub różnych dawek insuliny, podczas gdy nosiły one soczewki dodatnie lub ujemne (77). Autorzy ocenili krzywiznę rogówki, długość osiową i wadę refrakcji. Wstrzyknięcia insuliny (0,3 nmol) w grupie kontrolnej piskląt nieznacznie przesunęły refrakcję w kierunku krótkowzroczności. Wstrzyknięcia insuliny (0,3; 0,03 nmol) zapobiegały nadwzroczności przy stosowaniu soczewek dodatnich poprzez znaczne wydłużenie osiowe i wywołanie krótkowzroczności. Wykazano, że śródszkliskowe wstrzyknięcia glukagonu u piskląt spowalniają wydłużenie osiowe zwykle wywołane przez soczewki ujemne, co sugeruje, że glukagon aktywnie przeciwdziała bodźcom powodującym krótkowzroczność (78). Ponadto zaobserwowano, że krótkowzroczność wywołana przez soczewkę nasilała się w obecności insuliny. Głównymi cechami związanymi z wydłużeniem osiowym były zwiększona głębokość przedniej komory oka oraz pogrubienie soczewki. Insulina powodowała przejściowy spadek stężenia glukozy w ciele szklistym. Insulina zwiększała również zawartość mRNA czynnika transkrypcyjnego siatkówki ZENK, podczas gdy zmniejszenie liczby komórek amakrynowych immunoreaktywnych wobec ZENK często wiąże się z postępem krótkowzroczności (77). Leczenie glukagonem sprzyja pogrubieniu naczyńki i zmienia ekspresję genów związanych ze wzrostem oka, w tym czynnika transkrypcyjnego siatkówki ZENK (77). Wydaje się również, że insulina moduluje grubość naczyńki poprzez mechanizm zależny od RPE, co wykazano *in vitro* na preparatach gałki ocznej kurcząt, gdzie w obecności RPE lub pożywki kondycjonowanej RPE dochodziło do ściężenia naczyńki (78, 79).

LOKALNE ŚRODOWISKO OKULISTYCZNE A ROZWÓJ KRÓTKOWIDZOŚCI

Lokalne mechanizmy oka wydają się odgrywać znaczącą rolę w regulacji wzrostu oka (80). Badania na zwierzętach wykazały, że rozwojowi refrakcji kierowanemu wzrokiem towarzyszy

zmiany w ekspresji genów i białek na różnych poziomach dna oka. Wykazano, że poporodowy wzrost oka jest regulowany głównie przez mechanizmy lokalne. Zgodnie z wynikami badań nad uszkodzeniami, w tym przecięciami nerwu wzrokowego i odpowiadającymi im badaniami farmakologicznymi, krótkowzroczność można nadal wywołać poprzez pewne manipulacje eksperymentalne zarówno u świnek morskich, jak i kurcząt, nawet gdy połączenie między siatkówką a mózgiem jest przerwane (81, 82). Wyniki badań nad przecięciem nerwu wzrokowego wskazują, że mózg odgrywa ograniczoną rolę w precyzyjnej regulacji poporodowego wzrostu oka. Zarówno u piskląt, jak i u świnek morskich, oczy z przeciętym nerwem wzrokowym konsekwentnie regulują wydłużanie osiowe, co sugeruje, że korekty wzrostu są kierowane lokalnie przez siatkówkę (83, 84). Wyjaśnia to również wyniki badań dotyczących zlokalizowanych zmian morfologii oka spowodowanych lokalną modyfikacją reaktywności siatkówki (80). Chociaż wzrost gałki ocznej może być regulowany lokalnie poprzez sygnalizację między siatkówką a twardówką, centralne szlaki wzrokowe pozostają istotne w szerszym kontekście kontroli krótkowzroczności. Funkcje regulowane przez mózg, takie jak akomodacja, uwaga, rytm dobowy i adaptacja do światła, wpływają na jakość obrazu siatkówkowego, a tym samym na sygnały wzrokowe, które kierują wzrostem gałki ocznej (85).

Kluczowe położenie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i naczyńki sprawia, że mogą one pełnić rolę kanałów przekazujących sygnały regulujące wzrost z siatkówki do twardówki, co ostatecznie wpływa na wielkość i kształt oka. Ponieważ komórki RPE są spolaryzowane i charakteryzują się asymetrycznym rozmieszczeniem określonych białek transportowych oraz kanałów w błonach podstawno-bocznej i szczytowej, mogą one ściśle kontrolować wymianę różnych cząsteczek między siatkówką a naczyńką, w tym jonów, składników odżywczych, wody i produktów przemiany materii (86). RPE jest obecnie uznawane za istotne źródło cytokin i czynników wzrostu, pełniące kluczowe funkcje w zachowaniu integralności siatkówki, ustanawianiu immunologicznego przywileju oka oraz prawdopodobnie regulowaniu wczesnego wzrostu oka (86). RPE zwierząt z eksperymentalnie wywołaną krótkowzrocznością ulega zmianom morfologicznym (87). W oczach kurcząt pozbawionych bodźców wzrokowych wykazano, że wzrost całkowitej powierzchni warstwy RPE w ich krótkowzrocznych oczach wiązał się ze wzrostem powierzchni poszczególnych komórek RPE. Ta zmiana morfologiczna nastąpiła w ramach adaptacji do powiększonej komory szklistej w celu utrzymania jej pokrycia. Komórki RPE w oczach pozbawionych bodźców wzrokowych zachowały swoje normalne, sześciokątne kształty, mając jednocześnie większą powierzchnię (88). W modelu krótkowzroczności wywołanej zszyciem powiek u wabalii quokka zaobserwowano powiększone komórki RPE, ale nie stwierdzono zmian w liczbie komórek, mimo że rozkład wielojądrowych komórek RPE uległ znacznym zmianom (88). Transport jonów i płynów przez RPE może być powiązany z regulacją wzrostu oka, co wynika z badań dotyczących wczesnych, gwałtownych zmian



Rys. 1. Proponowany mechanizm, w którym deprywacja wzrokowa wywołuje krótkowzroczność poprzez zaburzenie sygnalizacji „hamującej” receptora dopaminowego D1 w siatkówce. Zmniejszona aktywność fotoreceptorów ogranicza uwalnianie dopaminy i sprzyja wydłużeniu osiowemu (147).

grubości naczyńki w trakcie rozwoju nadwzroczności i krótkowzroczności u piskląt (89).

Za główne funkcje naczyńki od dawna uważa się dostarczanie tlenu i substancji odżywczych do zewnętrznej części siatkówki, pochłanianie światła (melanina), regulację temperatury oraz regulację ciśnienia wewnątrzgałkowego (3). Jednak najnowsze badania wskazują również, że naczyniówka odgrywa rolę w regulacji rozwoju oka i dostosowywaniu ostrości widzenia, pomagając oku osiągnąć zrównoważony stan refrakcyjny. Te funkcje RPE i naczyńki są zgodne z integracyjnymi modelami wzrostu oka, takimi jak teoria stopniowego rozogniskowania siatkówki (Incremental Retinal-Defocus Theory), które zakładają, że warstwy te przekazują sygnały biochemiczne związane z rozogniskowaniem – modulowane przez aktywność dopaminergiczną – w kierunku twardówki, aby wpływać na wydłużanie się gałki ocznej (5, 6). Otwiera to perspektywę nowych strategii terapeutycznych w leczeniu krótkowzroczności. Pierwszym krokiem jest wyjaśnienie podstawowych szlaków sygnałowych i procesów (3). Zmiany grubości naczyńki w odpowiedzi na wymuszone rozogniskowanie, znane również jako akomodacja naczyńki, zaobserwowano początkowo u młodych piskląt (89, 90). Wykazują one również najbardziej wyraźne zmiany spośród wszystkich badanych zwierząt (3). Zmiany te powodują przesunięcie siatkówki w kierunku nowej płaszczyzny ogniskowej. W rezultacie, podczas gdy młode pisklęta mają naczyńkę o grubości około 250 μm w centrum i 100 μm na obrzeżach, podobnie jak inne ssaki, w tym naczelnice, naczyniówka oka pisklęcia znacznie zwiększa swoją grubość w odpowiedzi na znaczne narzucone niedowidzenie krótkowzroczne, powodując odpowiednio dużą, kompensacyjną zmianę refrakcji (3, 89, 90, 91). W odpowiedzi na wywołane niedostrzeżenie dalekowzroczne naczyniówka raczej się rozrzedza niż pogrubia, przesuwając siatkówkę w kierunku zmienionej płaszczyzny obrazu. Oprócz powodowania krótkowzroczności, deprywacja wzrokowa prowadzi również do rozrzedzenia naczyńki. Jednak w tym przypadku dostosowanie położenia siatkówki nie pełni funkcji kompensacyjnej. Te zmiany grubości naczyńki zachodzą niezwykle szybko, a u młodych piskląt można je wykryć za pomocą ultrasonografii o wysokiej częstotliwości w ciągu zaledwie kilku minut (80, 89, 92, 93). Świnki morskie (94), marmozety

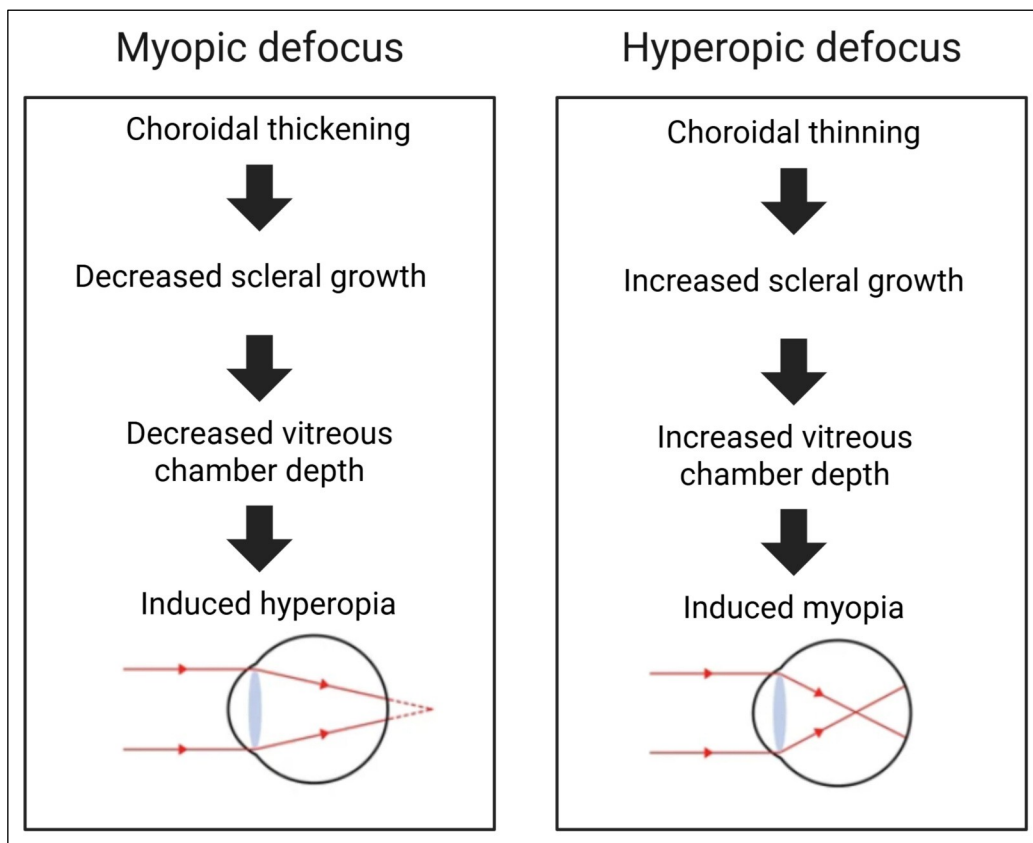
(13), makaki (95), a ostatnio także ludzie (96) – u wszystkich tych gatunków odnotowano podobne reakcje naczyńki, choć w każdym przypadku zakres zmian jest znacznie mniejszy niż u piskląt (3, 97). Wyniki te podsumowano na rys. 2, który ilustruje rolę naczyńki w rozwoju gałki ocznej sterowanym przez wzrok.

W trakcie rozwoju krótkowzroczności twardówka ulega ścieńczeniu, szczególnie w okolicy tylnego bieguna (4, 98). Zgodnie z modelami zwierzęcymi wysokiej krótkowzroczności przebudowa twardówki, zależna od zmian w składzie macierzy pozakomórkowej (ECM) twardówki, odgrywa istotną rolę w jej ścieńczeniu (99, 100). W miarę postępu krótkowzroczności zmniejsza się akumulacja kolagenu w twardówce, a jego rozpad wzrasta (101). Oprócz zmian w kolagenie twardówki zmniejsza się również produkcja proteoglikanów twardówkowych (102). W rezultacie dochodzi do zaburzenia upakowania włókienek twardówki, a jej właściwości biomechaniczne ulegają osłabieniu (103).

Dowody wskazują, że kwas retinowy, który jest silnym inhibitorem syntezy glikoaminoglikanów twardówki, ma wpływ na modulację wzroku i przebudowę twardówki u kurcząt

(104). Co więcej, wzrost tempa syntezy kwasu retinowego w oczach naczelnych może być przyczyną wykazanego zmniejszenia tempa tworzenia galaktozoaminogalaktanu w twardówce

(105). Li i wsp. wykazali, że kwas retinowy all-trans reguluje przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez zwiększenie ekspresji fibuliny-1 i zmniejszenie ekspresji aggrekanu w twardówce świnki morskiej *badanej ex vivo* oraz w hodowanych ludzkich fibroblastach twardówki (106). W swoim badaniu Zou i jego zespół (70) wykazali, że w porównaniu z oczami zdrowymi i kontrolnymi, oczy osób z FDM wykazywały najbardziej znaczące zmiany w refrakcji, długości osiowej i przebudowie twardówki, co wskazuje na krótkowzroczność. Barwienie hematoksyliną i eozyną wykazało, że grubość twardówki w obszarze tylnego bieguna oczu z FDM była zauważalnie mniejsza niż w oczach normalnych. W porównaniu z oczami zdrowymi, oczy z FDM wykazywały statystycznie istotne zmniejszenie zarówno ilości mRNA, jak i ekspresji białka kolagenu typu I w tylnej części twardówki.



Ryc. 2. Rola naczyńki w rozwoju gałki ocznej sterowanym wzrokiem (86).

Ponadto stwierdzono podwyższony poziom ekspresji mRNA i białek w twardówce oczu ptaków z niedoborem bodźców wzrokowych (70). Istnieją ograniczone dowody dotyczące składu jonowego ciała szklonego w odniesieniu do krótkowzroczności. Wykazano, że w oczach krótkowzrocznych piskląt pozbawionych bodźców wzrokowych poziomy chlorków (Cl^-) w ciele szklonym były podwyższone, podczas gdy poziomy fosforanów (PO_4^{3-}) i potasu (K^+) były obniżone w porównaniu z grupą kontrolną (107).

GENETYCZNE I MOLEKULARNE ASPEKTY ROZWOJU KRÓTKOWIDZOŚCI

Chociaż rodzinne wzorce krótkowzroczności od dawna sugerowały istnienie genetycznych predyspozycji, obecnie rozwój krótkowzroczności postrzegany jest jako złożony, wieloczynnikowy proces, w którym czynniki genetyczne w znacznym stopniu oddziałują z czynnikami środowiskowymi (108, 109). Dramatyczne zmiany w częstości występowania krótkowzroczności obserwowane na całym świecie, szczególnie w Azji Wschodniej, gdzie wskaźniki gwałtownie wzrosły w populacjach często bez wyraźnej historii krótkowzroczności u rodziców, podkreślają potężną rolę ekspozycji środowiskowych w kształtowaniu fenotypu krótkowzroczności (110, 111). Dlatego współczesne badania genetyczne nad krótkowzrocznością koncentrują się nie tylko na identyfikacji genów podatności i loci poprzez podejścia takie jak badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) oraz analizę genów kandydujących w modelach eksperymentalnych, ale także na zrozumieniu skomplikowanych interakcji gen-środowisko, które ostatecznie determinują wynik refrakcyjny danej osoby (109).

Na wzrost twardówki u osób z nadwzrocznością, emmetropią i krótkowzrocznością wpływają geny wyrażane w siatkówce, RPE, naczyniówce i twardówce. Nieprawidłowa ekspresja tych genów może prowadzić do rozwoju krótkowzroczności i przyczynić się do zwiększonego wydłużenia osiowego (112). Istnieją powiązania między krótkowzrocznością a polimorfizmami w genie TGFB2 związanym ze twardówką (113), a następnie potwierdzono, że gen TGFB2 był pozytywnie powiązany z długością osiową gałki ocznej (114).

Oparając się na wynikach badań dotyczących depriwacji wzrokowej przeprowadzonych na takich gatunkach jak pisklęta, myszy i makaki rezus, Schippert *i in.* (115) stworzyli pierwszy model myszy z wyłączonym genem (knock-out) w celu zbadania krótkowzroczności względnej. Model ten skupiał się na czynniku transkrypcyjnym genów wczesnej odpowiedzi ZENK (znanym również jako Egr-1). Zaobserwowano, że ekspresja ZENK w komórkach amakrynowych siatkówki wzrastała, gdy stosowano soczewki dodatnie w celu zahamowania wzrostu osiowego oka, natomiast jej ekspresja zmniejszała się, gdy soczewki ujemne zmniejszały wydłużenie osiowe. Wyniki te wskazywały na udział ZENK w szlaku sygnałowym, który normalnie hamuje wzrost oka. Potwierdzają to myszy z wyłączonym genem ZENK, które w porównaniu z myszami heterozygotycznymi i myszami typu dzikiego o identycznym podłożu genetycznym wykazywały dłuższe oczy i krótkowzroczne przesunięcie refrakcji (115). Badania przeprowadzone na RPE wykazały, że BMP wykazują regulację dwukierunkową podczas procesu wzrostu gałki ocznej (93, 116).

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie rolą mikroRNA (miRNA). W twardówce płodu stwierdzono podwyższoną ekspresję miR-214, let-7c, let-7e, miR-103, miR-107 i miR-98 (117). W tym samym badaniu kompleksowo skatalogowano profile ekspresji mikroRNA zarówno w twardówce dorosłych, jak i płodów ludzkich, ujawniając wyraźny wzorec różnicowej regulacji związanej z wiekiem. Kilka miRNA, w tym te z rodziny let-7, a także miR-214, miR-107 i miR-98, wykazywało znaczną nadekspresję w twardówce płodowej w porównaniu z tkanką dorosłych. Wyniki te sugerują, że miRNA mogą regulować geny macierzy zewnątrzkomórkowej zaangażowane w przebudowę kolagenu, przyczyniając się w ten sposób do wzrostu gałki ocznej i potencjalnie odgrywając rolę w rozwoju krótkowzroczności (117). Według Chen *i wsp.* (118) miR-328 może wpływać na rozwój krótkowzroczności poprzez kontrolowanie genu PAX6, który hamuje ekspresję kolagenu I i integryny $\beta 1$, jednocześnie zwiększając poziom MMP-2 w

komórkach twardówki. Niemniej jednak w innym badaniu stwierdzono, że chociaż ekspresja miR-328 była podwyższona w grupie z krótkowzrocznością w porównaniu z grupą kontrolną w cieczy wodnistej oczu osób z wysoką krótkowzrocznością, różnica między tymi dwiema grupami nie była statystycznie istotna (119).

W oczach myszy poddanych depriwacji wzrokowej stwierdzono zwiększoną ekspresję miRNA z klasy let-7 (120). Mei *i in.* (121) wyodrębnili osiem miRNA o znacznie podwyższonym poziomie w FDM, w tym miR-294, miR-16-1, miR-466h-5p, miR-466j, miR-15a, miR-466c-5p, miR-669e i miR-468. Zmniejszenie wydzielania MMP-2 przez fibroblasty twardówki i komórki RPE w komórkach transfekowanych mimikami miR-29a wykazał Zhang w komórkach (122). Przewiduje się, że w przyszłości nowy lek spowalniający postęp krótkowzroczności będzie oparty na miRNA (4). Barathi *i in.* (123) odkryli, że myszy pozbawione receptora M2 kodowanego przez gen *Chrm2* są mniej wrażliwe na eksperymentalną indukcję krótkowzroczności niż myszy typu dzikiego oraz zwierzęta pozbawione podtypów M1, M4 lub M5. Wykazano również, że mutacje receptora M3 były w większości odporne na rozwój krótkowzroczności. Porównując myszy z wyłączonym genem M2 do myszy typu dzikiego, zwierzęta te wykazują większe ilości kolagenu typu I i niższe poziomy kolagenu typu V (123).

Połączenie różnych technologii -omicznych zaczęło odkrywać złożoną molekularną strukturę leżącą u podstaw rozwoju krótkowzroczności, wskazując na wzajemnie powiązane szlaki sygnałowe i potencjalne biomarkery. Podejścia te wykraczają poza analizy pojedynczych genów, zapewniając bardziej holistyczny obraz reakcji komórkowych na bodźce wywołujące krótkowzroczność.

Tedja *i in.* (124) przeprowadzili metaanalizę asocjacyjną całego genomu, która wskazuje na sygnalizację indukowaną światłem jako siłę napędową rozwoju wad refrakcji. Ich badanie wskazuje na wiele genów w szlakach sygnałowych, szczególnie tych modulujących neurotransmisję siatkówkową i regulację dobową, które są wrażliwe na poziom światła otoczenia. Wyniki te sugerują, że przetwarzanie światła przez siatkówkę wpływa na wzrost gałki ocznej, a w konsekwencji na postęp krótkowzroczności (124). Kluczowym wnioskiem płynącym z badań transkryptomicznych jest identyfikacja dynamicznych i często odrębnych szlaków sygnałowych aktywowanych przez różne bodźce wzrokowe. Na przykład Tkatchenko *i in.* (125) zbadali, w jaki sposób optyczna defokalizacja o przeciwnych znakach wyzwała dwukierunkową regulację genów w siatkówce. Ich badanie wykazuje, że profile ekspresji genów różnią się w zależności od tego, czy defokalizacja ma charakter krótkowzroczny, czy dalekowzroczny, co sugeruje, że odrębne sieci molekularne modulują kompensacyjne reakcje wzrostowe. Analiza transkryptomiczna ujawniła, że niedostronność krótkowzroczna i dalekowzroczna aktywują w dużej mierze odrębne szlaki sygnałowe siatkówki: niedostronność krótkowzroczna była związana z regulacją szlaków sygnałowych Notch, mTOR, JAK/STAT, Ephrin B, glutaminianu i CREB, podczas gdy niedostronność dalekowzroczna wpływała głównie na szlaki takie jak dopamina-DARPP32, wapń, HIPPO, receptor sprzężony z białkiem G, TNFR1 i cAMP (125). Dalsze badania pozwoliły zidentyfikować nowe geny i sieci genetyczne regulujące rozwój refrakcji (18).

Uzupełniając te wyniki, metaanaliza z 2024 r. dotycząca profilowania transkryptomu siatkówki z różnych modeli zwierzęcych krótkowzroczności konsekwentnie podkreślała udział szerszych szlaków, w tym szlaku sygnałowego TGF-beta oraz szlaków regulujących rytmy dobowe, sugerując wspólne mechanizmy leżące u podstaw różnych układów eksperymentalnych (126).

Poza bezpośrednią ekspresją genów, miRNA dodają kolejny poziom złożoności regulacyjnej. Dodatkowe spostrzeżenia pochodzą z innego artykułu, w którym zidentyfikowano łącznie 53 miRNA o zróżnicowanej ekspresji w siatkówce podczas krótkowzroczności spowodowanej depriwacją formy, z czego 37 było podwyższonych, a 16 obniżonych. Zmian tych nie zaobserwowano w twardówce. Analiza ujawniła 135 celów mRNA dla 21 z miRNA o zróżnicowanej ekspresji, co sugeruje złożone sieci regulacyjne zaangażowane w okulistyczne

wzrostu i rozwoju refrakcji. W badaniu zidentyfikowano dziewięć nakładających się szlaków sygnałowych miRNA-mRNA, w których miR-145-5p i miR-200b-3p pełnią rolę centralnych węzłów regulacyjnych (127). W dalszej części procesu analizy proteomiczne i metabolomiczne dostarczają kluczowych informacji na temat zmian funkcjonalnych i stanu metabolicznego tkanek oka w przebiegu krótkowzroczności, a także okazują się szczególnie cenne w poszukiwaniu biomarkerów. W niedawnym przeglądzie podkreślono potencjał biomarkerów (w tym metabolitów i genów) w diagnostyce, prognozowaniu, a nawet leczeniu krótkowzroczności (128). Najnowsze badania przeprowadzone przez Ji *i wsp.* (129) wykazały, że zmodyfikowany model LIM był skuteczny, wywołując znaczące pogłębienie krótkowzroczności (~8 D) u myszy po 4 tygodniach. Analizy transkryptomyczne i proteomiczne zidentyfikowały 175 genów o zróżnicowanej ekspresji i 646 białek, przy ograniczonej korelacji między zbiorami danych. Co istotne, Igf2bp1 okazał się potencjalnym biomarkerem LIM, co potwierdzono metodą Western blot. Pomimo niskiej zgodności mRNA-białko, oba podejścia omiczne zbiegały się w szlakach KEGG, szczególnie dotyczących procesów metabolicznych i szlaków związanych z chorobą powiązanych z rozwojem LIM (129). Znaczenie przeprogramowania metabolicznego jest silnie poparte badaniami metabolomicznymi. Na przykład Yang *i in.* (130) porównali poziomy metabolitów w siatkówce. Profilowanie metabolomiczne siatkówek świnek morskich z krótkowzrocznością spowodowaną deprywacją formy ujawniło znaczące, zależne od czasu zmiany w szlakach metabolicznych. Wczesne zmiany obejmowały zwiększone gromadzenie glukozy oraz zmniejszenie poziomu aminokwasów, takich jak treonina, walina, izoleucyna i tyrozyna, podczas gdy w późniejszych stadiach obserwowano obniżenie poziomu lipidów. Wyniki te wskazują na przesunięcie metaboliczne w kierunku oszczędzania energii oraz zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych podczas progresji krótkowzroczności. Badanie podkreśla udział metabolizmu energetycznego i lipidowego siatkówki w wydłużaniu osiowym, sugerując, że zaburzenia regulacji metabolicznej mogą przyczyniać się do rozwoju krótkowzroczności i oferować potencjalne cele dla interwencji terapeutycznej (130). Jest to zgodne z szerszymi przeglądami, takimi jak ten opublikowany w *International Journal of Biological Sciences*, w którym omówiono, w jaki sposób zmiany molekularne w płynach wewnątrzgałkowych odzwierciedlają zmiany w przebudowie twardówki, stresie oksydacyjnym, stanach zapalnych i metabolizmie, dostarczając coraz więcej informacji potrzebnych do zrozumienia krótkowzroczności (131). Siła połączenia tych podejść została dodatkowo podkreślona przez ostatnie badania multiomiczne, takie jak badanie przeprowadzone przez He *i wsp.* (132), które powiązało konkretne warianty genetyczne (*np.* w NFE2L3) ze zmianami molekularnymi w układzie naczyniowym naczyniówki istotnymi dla wysokiej krótkowzroczności.

Technologie zintegrowanej omiki w coraz większym stopniu wyjaśniają złożone procesy molekularne zachodzące w krótkowzroczności. Badania te pozwalają zidentyfikować kluczowe szlaki sygnałowe (takie jak te związane z reakcjami na światło, metabolizmem komórkowym i regulacją wzrostu) oraz wskazać potencjalne biomarkery, takie jak Igf2bp1 i określone miRNA. Chociaż nadal istnieją pewne wyzwania, połączone wyniki badań z zakresu transkryptomiki, proteomiki i metabolomiki stanowią skuteczną strategię pozwalającą na głębsze zrozumienie, a ostatecznie – na lepsze leczenie krótkowzroczności.

ANTAGONIŚCI MUSKARINOWI W LECZENIU KRÓTKOWIDOMOŚCI

Z farmakologicznego punktu widzenia atropina działa jako odwracalny antagonistą konkurencyjny o powinowactwie do wszystkich pięciu podtypów cholinergicznym receptorów muskarynowych (MR) – (MR1-MR5) – i zakłada się, że to właśnie to powinowactwo jest głównym mechanizmem, dzięki któremu atropina wywiera swoje działanie zapobiegające krótkowzroczności (133). Stwierdzono, że atropina jest skuteczna w zapobieganiu rozwojowi krótkowzroczności i skracaniu długości osiowej gałki ocznej (123, 134). Chociaż atropina jest tradycyjnie znana jako środek cykloplegiczny, jej skuteczność w kontrolowaniu krótkowzroczności nie wydaje się opierać na paraliżu akomodacji. McBrien *i in.* (135) wykazali, że atropina hamowała wydłużanie osiowe u piskląt pozbawionych bodźców wzrokowych, nie wpływając na akomodację ani na źrenicę

reakcje wskazujące na mechanizm niezwiązany z akomodacją. Efekt ten jest prawdopodobnie wywołany przez receptory muskarynowe w siatkówce, co sugeruje udział sygnalizacji siatkówkowej w modulacji wzrostu (135). Blokada receptorów przez atropinę pozwala kontrolować ekspresję receptorów muskarynowych w mysim modelu zwierzęcym, co sprzyja przebudowie twardówki poprzez stymulację proliferacji fibroblastów twardówki (69). W badaniu *in vitro* terapia atropiną zmniejszyła zwiększoną ekspresję regulatora sygnalizacji białka G 2 (RGS2) i przywróciła ekspresję kolagenu typu I w twardówce zwierząt z FDM (58). W fibroblastach twardówki poddanych działaniu atropiny Hsiao *i wsp.* (136) zastosowali bioinformatykę i techniki sekwencjonowania nowej generacji w celu zidentyfikowania genów o różnej ekspresji, a także mikroRNA. Odkryli oni, że przebudowę twardówki mogą ograniczać mechanizmy blokujące rozkład melatoniny w nocy. Związki między miR-2682-5p-PRLR a miR-2682-5p-KNCJ5 w fibroblastach twardówki stanowiły podstawę naukową do oceny wkładu terapii niskimi dawkami atropiny (136).

W swojej pracy Zou *i in.* (70) wykazali, że leczenie atropiną łagodziło wpływ FDM na zmiany refrakcji, długości osiowej gałki ocznej oraz przebudowę twardówki. Co ciekawe, podawanie atropiny znacznie obniżało poziom ekspresji mRNA i białka RGS2 w twardówce oczu dotkniętych FDM, jednocześnie znacznie zwiększając ekspresję mRNA kolagenu typu I (70). Barathi i Beuerman również odnotowali spowolnienie postępu krótkowzroczności u myszy leczonych atropiną (69). Zgodnie z ich badaniem 1% roztwór atropiny spowalnia postępowanie krótkowzroczności w oczach myszy zarówno z pigmentacją, jak i bez pigmentacji. Po podaniu atropiny w obu grupach oczu – zarówno z pigmentacją, jak i bez – stan refrakcji zmienił się z krótkowzrocznego na fizjologiczny zakres minimalnej lub zerowej wady refrakcji. Terapia atropiną nie miała statystycznie istotnego wpływu na grubość rogówki, głębokość przedniej komory oka, krzywiznę rogówki ani grubość siatkówki. Po podaniu atropiny grubość soczewki i głębokość komory szklistej uległy znacznemu zmniejszeniu. W sklerze krótkowzrocznej po podaniu atropiny, PCR w czasie rzeczywistym wykazał, że poziomy mRNA dla receptorów muskarynowych M1, M3 i M4 wzrosły, podczas gdy M2 i M5 nie wykazały zmian (69).

W innym artykule naukowcy zbadali wpływ 1% roztworu atropiny na postępowanie krótkowzroczności u świnek morskich noszących soczewki kontaktowe (137). W szóstym tygodniu zaobserwowano statystycznie istotne różnice między grupą leczoną atropiną a grupą kontrolną (w zakresie wady refrakcji równoważnej sferycznej i długości osiowej). W grupie kontrolnej leczone oczy wykazywały większe wydłużenie osiowe i postępowanie krótkowzroczności w porównaniu z grupami otrzymującymi atropinę codziennie i co trzy dni. W leczonych oczach grupy kontrolnej obszar naczyń krwionośnych naczyniówki zmniejszał się z upływem czasu, wraz z ogólnym ścięciem naczyńiówki; efekty te były łagodzone przez atropinę. Chociaż grubość siatkówki zmniejszyła się w trakcie leczenia, atropina nie miała na nią wpływu (130). Grubość twardówki uległa zmniejszeniu w obszarze równikowym i tylnym w wyniku krótkowzroczności wywołanej przez soczewki okularowe w połączeniu z codziennymi wstrzyknięciami soli fizjologicznej. Postępowanie krótkowzroczności spowodowanej przez soczewki zapobiegały codzienne wstrzyknięcia siarczanu atropiny w dawce 1% (69). Wstrzyknięcie atropiny do ciała szklistego w siatkówkę piskląt spowodowało wzrost zarówno uwalniania dopaminy, jak i poziomów jej metabolitu DOPAC (131) oraz zmniejszyło podwyższone poziomy białka transportera GABA-1 (GAT-1) oraz, w mniejszym stopniu, GAT-3, które były obecne w siatkówce myszy po leczeniu LIM (132). Oprócz atropiny badano również selektywne antagoniści receptorów muskarynowych, tacy jak pirenzepina i himbacina, pod kątem ich potencjału w hamowaniu eksperymentalnej krótkowzroczności. Pirenzepina jest selektywnym antagonistą receptorów muskarynowych M1 i M4 u ssaków i oddziałuje głównie na podtypy M2 i M4 u piskląt (73, 140, 141). Jej skuteczność w zapobieganiu krótkowzroczności wykazano w wielu modelach zwierzęcych, w tym u piskląt i ryjówek drzewnych. U piskląt pirenzepina

w sposób zależny od dawki znacząco hamowała krótkowzroczność wywołaną brakiem bodźców wzrokowych (73). Wykazano, że u ryjówkę pirenzepina ogranicza wydłużanie gałki ocznej i zapobiega pogłębianiu się krótkowzroczności wywołanemu noszeniem soczewek, co sugeruje, że jej skuteczność jest zachowana u gatunków o dobrze rozwiniętym układzie akomodacyjnym (140). Co ważne, pirenzepina została również oceniona w badaniach klinicznych na ludziach. Randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie z udziałem 174 dzieci w wieku od 8 do 12 lat wykazało, że 2% żel oftalmiczny z pirenzepiną znacznie spowolnił postęp krótkowzroczności w ciągu rocznego okresu leczenia (142).

Himbacyna, kolejny antagonist receptorów muskarynowych o preferencyjnym działaniu na receptory M2 i M4, została również przetestowana w modelu kurcząt, wykazując, że himbacyna skutecznie hamowała wydłużenie osiowe wywołane deprywacją wzrokową (143). Co ważne, wyniki tych badań wskazują na receptor M4 jako prawdopodobnego mediatora działania przeciwkrótkowzrocznościowego, biorąc pod uwagę profil farmakologiczny himbacyny. Wyniki te potwierdzają hipotezę, że sygnalizacja muskarynowa, szczególnie poprzez podtyp receptora M4, bierze udział w przebudowie twardówki i regulacji wzrostu osiowego (143).

WNIOSKI I PROPOZYCJE DALSZYCH BADAŃ

Dziesięciolecia badań z wykorzystaniem modeli eksperymentalnych zasadniczo poszerzyły naszą wiedzę na temat rozwoju krótkowzroczności, wykazując, że mechanizmy sterowane wzrokiem aktywnie regulują poporodowy wzrost gałki ocznej. Kluczowe wyniki badań wskazują, że neuroretina lokalnie wykrywa i przetwarza sygnały optycznej nieostrości, w tym zarówno jej obecność, jak i zmiany, inicjując kaskadę sygnałów, która rozprzestrzenia się przez RPE i naczyniówkę, modulując przebudowę macierzy pozakomórkowej twardówki, a w konsekwencji długość osiową. Proces ten wiąże się z dynamicznymi zmianami grubości naczyniówki i pozostaje pod wpływem szeregu mediatorów molekularnych. Co istotne, dopamina siatkówkowa została zidentyfikowana jako kluczowy sygnał hamujący nadmierny wzrost gałki ocznej, przy czym znaczącą rolę odgrywają również acetylocholina i kwas retinowy. Ponadto badania nad predyspozycjami genetycznymi oraz szerokie spektrum badań z zakresu -omiki w coraz większym stopniu wyjaśniają złożone sieci genów, różnorodne szlaki sygnałowe (takie jak te związane z przetwarzaniem światła, rytmemi dobowymi i funkcjami metabolicznymi) oraz potencjalne biomarkery, które przyczyniają się do wieloczynnikowego charakteru krótkowzroczności.

Chociaż w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci poczyniono bardzo znaczące postępy w zrozumieniu mechanizmów powstawania krótkowzroczności, nadal pozostają pewne istotne kwestie, które wymagają zbadania. Na przykład przyszłe badania powinny skupić się na dalszym rozwikłaniu procesu przetwarzania sygnałów w siatkówce, od identyfikacji konkretnych sygnałów w warstwach, takich jak wewnętrzna warstwa spłotowa, które wykrywają zmiany rozmycia w czasie, po zrozumienie, w jaki sposób sygnały te są następnie integrowane i przechowywane w celu modulowania tempa wzrostu osiowego. Badania nad kontrolą wzrostu muszą również wyjaśnić wzajemne oddziaływanie między zaprogramowanymi dyrektywami, potencjalnie znajdującymi się lokalnie w komórkach siatkówki i twardówki, a tymi kierowanymi przez wyższe ośrodki nerwowe. Równoległe powszechny wpływ pracy z bliska wymaga głębszego zbadania jego neurobiologicznego oddziaływania, w tym ostrych zmian neurochemicznych w siatkówce podczas przejściowej krótkowzroczności, a co najważniejsze, tego, w jaki sposób skumulowane skutki takich powtarzających się zadań wzrokowych są przetwarzane w siatkówkowych sieciach w miarę upływu czasu, by ostatecznie przyczynić się do osłabienia macierzy twardówki i postępującego wydłużania osiowego charakterystycznego dla rozwoju krótkowzroczności. Zajęcie się tymi powiązаныmi ze sobą wyzwaniem w zakresie przetwarzania informacji wzrokowej i regulacji wzrostu gałki ocznej będzie miało kluczowe znaczenie dla rozwoju naszych możliwości w zakresie opanowywania postępu krótkowzroczności.

Przyszłe prace nad krótkowzrocznością mogłyby również czerpać z szerszych badań nad innymi chorobami oczu i ogólnoustrojowymi, które wpływają na siatkówkę. Na przykład badania podkreśliły potencjał

monitorowania nieinwazyjnego poprzez identyfikację ogólnoustrojowych biomarkerów autofagii w AMD (144) oraz śledzenie zmian strukturalnych siatkówki, takich jak ścięcenie warstwy komórek zwojowych, po ciężkim przebiegu COVID-19 (145). Równoległe badania nad nowatorskimi podejściami terapeutycznymi wykazały potencjał przeciwwzrostowy związków naturalnych ukierunkowanych na kluczowe szlaki sygnałowe siatkówki (146). Zbadanie, czy podobne markery ogólnoustrojowe, zmiany strukturalne wykrywane w badaniach obrazowych lub nowe strategie terapeutyczne mają znaczenie w przypadku postępującej krótkowzroczności, mogłyby otworzyć nowe możliwości zrozumienia jej mechanizmów patogenetycznych i leczenia.

Oświadczenie o braku konfliktu interesów: Bartosz Machna i Maciej Oseka są pracownikami firmy Oftalabs; Adrian Smedowski i Anna Pacwa są pracownikami firmy GlaucoTech.

BIBLIOGRAFIA

- Benavente-Perez A, Nour A, Troilo D. Wzrost osiowy gałki ocznej i rozwój wad refrakcji można modyfikować poprzez ekspozycję obwodowej części siatkówki na względną niedowidzenie krótkowzroczne lub dalekowzroczne. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 6765-6773.
- Troilo D, Smith EL, Nickla DL i in. IMI – Raport dotyczący eksperymentalnych modeli emmetropizacji i krótkowzroczności. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M31-M88.
- Nickla DL, Wallman J. Wielofunkcyjna naczyniówka. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 144-168.
- Yu Q, Zhou JB. Przebudowa twardówki w rozwoju krótkowzroczności. *Int J Ophthalmol* 2022; 15: 510-514.
- Hung GK, Ciuffreda KJ. Teoria stopniowego rozogniskowania siatkówki w rozwoju krótkowzroczności – analiza schematyczna i symulacja komputerowa. *Comput Biol Med* 2007; 37: 930-946.
- Hung GK, Mahadas K, Mohammad F. Wzrost gałki ocznej a rozwój krótkowzroczności: teoria unifikacyjna i model Matlab. *Comput Biol Med* 2016; 70: 106-118.
- Sieglwart JT, Norton TT. Okres podatności na krótkowzroczność wywołaną deprywacją u ryjówki drzewnej. *Vision Res* 1998; 38: 3505-3515.
- Wallman J, Adams JJ. Aspekty rozwojowe eksperymentalnej krótkowzroczności u piskląt: podatność, powrót do normy i związek z emmetropizacją. *Vision Res* 1987; 27: 1139-1163.
- Norton TT, Amedo AO, Sieglwart JT. Wpływ wieku na kompensację soczewki ujemnej i powrót do zdrowia po krótkowzroczności wywołanej przez soczewkę u ryjówek drzewnych (*Tupaia glis belangeri*). *Vision Res* 2010; 50: 564-576.
- Smith EL, Hung LF, Huang J. Względna hipermetropia obwodowa wpływa na rozwój refrakcji centralnej u małych niemowlęcych. *Vision Res* 2009; 49: 2386-2392.
- Smith EL, Hung LF, Huang J, Blasdel TL, Humbird TL, Bockhorst KH. Wpływ niedostronności optycznej na rozwój refrakcji u małych: dowody na istnienie lokalnych, regionalnie selektywnych mechanizmów. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3864-3873.
- Harper AR, Summers JA. Dynamiczna twardówka: przebudowa macierzy pozakomórkowej w normalnym wzroście gałki ocznej i rozwoju krótkowzroczności. *Exp Eye Res* 2015; 133: 100-111.
- Troilo D, Nickla DL, Wildsoet CF. Zmiany grubości naczyniówki podczas zmienionego wzrostu oka i stanu refrakcji u naczelnego. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1249-1258.
- Wang M, Schaeffel F, Jiang B, Feldkaemper M. Wpływ światła o różnym składzie spektralnym na rozwój refrakcji i poziom dopaminy w siatkówce u piskląt. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 4413-4424.
- Yoon H, Taylor CP, Rucker F. Skład spektralny sztucznych źródeł światła i ich wpływ na wzrost gałki ocznej u piskląt. *Exp Eye Res* 2021; 207: 108602. doi: 10.1016/j.exer.2021.108602

16. Rozema J, Dankert S, Iribarren R. Emmetropizacja i wzrost gałki ocznej bez krótkowzroczności. *Surv Ophthalmol* 2023; 68: 759-783.
17. Wildsoet CF. Aktywna emmetropizacja – dowody na jej istnienie i konsekwencje dla praktyki klinicznej. *Ophthalmic Physiol Opt* 1997; 17: 279-290.
18. Tkatchenko TV, Shah RL, Nagasaki T, Tkatchenko AV. Analiza sieci genetycznych regulujących rozwój refrakcji oka u myszy ze szczepu progenitorowego Collaborative Cross pozwala na zidentyfikowanie nowych genów i szlaków leżących u podstaw krótkowzroczności u ludzi. *BMC Med Genomics* 2019; 12: 113. doi:10.1186/S12920-019-0560-1
19. Schaeffel F, Glasser A, Howland HC. Akomodacja, wady refrakcji i wzrost gałki ocznej u kurcząt. *Vision Res* 1988; 28: 639-657.
20. Ashby R. Badania na zwierzętach a mechanizm ochrony przed krótkowzrocznością przez światło? *Optom Vis Sci* 2016; 93: 1052-1054.
21. Vutipongsatorn K, Nagaoka N, Yokoi T, *i in.* Korelacje między eksperymentalnymi modelami krótkowzroczności a patologiczną krótkowzrocznością u ludzi. *Retina* 2019; 39: 621-635.
22. Schaeffel F, Feldkaemper M. Modele zwierzęce w badaniach nad krótkowzrocznością. *Clin Exp Optom* 2015; 98: 507-517.
23. Hung LF, Arumugam B, She Z, Ostrin L, Smith EL. Oświetlenie wąskopasmowe o długiej fali sprzyja nadwzroczności i opóźnia krótkowzroczność wywołaną widzeniem u niemowląt małp rhesus. *Exp Eye Res* 2018; 176: 147-160.
24. Gawne TJ, Ward AH, Norton TT. Światło o długiej fali (czerwone) powoduje nadwzroczność u młodych i dorastających ryjówek drzewnych. *Vision Res* 2017; 140: 55-65.
25. Chakraborty R, Pardue MT. Molekularne i biochemiczne aspekty siatkówki w refrakcji. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 249-267.
26. Xie J, Goodbourn PT, Bui BV, Jusuf PR. Stworzenie i kompleksowa charakterystyka nowego modelu rybki zebrafish hodowanej w ciemności do badań nad krótkowzrocznością. *BioRxiv* 2023; 2023: 11.19.567749. doi:10.1101/2023.11.19.567749
27. Raviola E, Wiesel TN. Wpływ hodowli w ciemności na eksperymentalną krótkowzroczność u małp. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 485-488.
28. Norton TT, Siegwart JT. Poziomy oświetlenia, rozwój refrakcji i krótkowzroczność – przegląd spekulatywny. *Exp Eye Res* 2013; 114: 48-57.
29. Troilo D, Rowland HC, Judge SJ. Optyka wzrokowa i topografia czopków siatkówki u marmozetki zwyczajnej (*Callithrix jacchus*). *Vision Res* 1993; 33: 1301-1310.
30. Troilo D, Wallman J. Zmiany krzywizny rogówki podczas akomodacji u piskląt. *Vision Res* 1987; 27: 241-247.
31. Xiao H, Fan ZY, Tian XD, Xu YC. Porównanie krótkowzroczności spowodowanej deprywacją wzrokową i krótkowzroczności wywołanej soczewką u świnek morskich. *Int J Ophthalmol* 2014; 7: 245-250.
32. Faulkner AE, Kim MK, Iuvone PM, Pardue MT. Gogle montowane na głowie w leczeniu krótkowzroczności spowodowanej deprywacją wzrokową u myszy. *J Neurosci Methods* 2007; 161: 96-100.
33. Turnbull PR, Backhouse S, Phillips JR. Wzrost gałki ocznej u kałamarnicy sterowany wzrokiem. *Current Biology* 2015; 25: R791-R792.
34. Jeon CJ, Strettoi E, Masland RH. Główne populacje komórek siatkówki myszy. *J Neurosci* 1998; 18: 8936-8946.
35. Wu SM. Od obwodów siatkówki do chorób oczu – ku pamięci Henka Spekreijse. *Vision Res* 2009; 49: 992-995.
36. Bringmann A. Budowa i funkcja plamki ptaków. *Anat Histol Embryol* 2019; 48: 177-200.
37. Bringmann A, Syrbe S, Gorner K *i in.* Plamka u naczelnych: budowa, funkcja i rozwój. *Prog Retin Eye Res* 2018; 66: 49-84.
38. Thoreson WB, Dacey DM. Różnorodne typy komórek, obwody i mechanizmy widzenia barwnego w siatkówce kręgowców. *Physiol Rev* 2019; 99: 1527-1573.
39. Carroll J, Conway BR. Widzenie barw. *Handb Clin Neurol* 2021; 178: 131-153.
40. Jacobs GH. Fotopigmenty i wymiarowość widzenia barw u zwierząt. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 86: 108-130.
41. Hofmann KP, Lamb TD. Rodopsyna, czujnik światła w widzeniu. *Prog Retin Eye Res* 2023; 93: 101116. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101116
42. Walls GL. Oko kręgowców i jego promieniowanie adaptacyjne. Seria klasycznych przedruków. Forgotten Books 2011.
43. Sivak JG. Ruchy akomodacyjne soczewki u ryb: ruch wzdłuż osi żrenicy a ruch wzdłuż płaszczyzny żrenicy. *Vision Res* 1975; 15: 825-828.
44. Schaeffel F, Howland HC. Akomodacja rogówki u piskląt i gołębi. *J Comp Physiol A* 1987; 160: 375-384.
45. Glasser A, Troilo D, Howland HC. Mechanizm akomodacji rogówki u piskląt. *Vision Res* 1994; 34: 1549-1566.
46. Wiesel TN, Raviola E. Krótkowzroczność i powiększenie gałki ocznej po zrośnięciu powiek u małp noworodkowych. *Nature* 1977; 266: 66-68.
47. Barathi VA, Boopathi VG, Yap EPH, Beuerman RW. Dwa modele eksperymentalnej krótkowzroczności u myszy. *Vision Res* 2008; 48: 904-916.
48. Veth KN, Willer JR, Collery RF *i in.* Mutacje w genie *Irp2* u danio przegowanego powodują patogenezę oczną u dorosłych, która modeluje krótkowzroczność i inne czynniki ryzyka jaskry. *PLoS Genet* 2011; 7: e1001310. doi: 10.1371/journal.pgen.1001310
49. Morgan IG, Ashby RS, Nickla DL. Deprywacja wzrokowa a krótkowzroczność wywołana soczewką: czy to coś innego? *Ophthalmic Physiol Opt* 2013; 33: 355-361.
50. Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, Qu J. Sygnalizacja dopaminowa a rozwój krótkowzroczności: jakie są kluczowe wyzwania. *Prog Retin Eye Res* 2017; 61: 60-71.
51. McCarthy S, Megaw P, Morgan I. Jak ważna jest dopamina w kontroli wzrostu oka? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1733-1733.
52. McBrien NA, Cottrill CL, Annies R. Zawartość acetylocholinu w siatkówce w oczach normalnych i krótkowzrocznych: rola w kontroli wzrostu gałki ocznej? *Vis Neurosci* 2001; 18: 571-580.
53. Witkovsky P. Dopamina a funkcja siatkówki. *Doc Ophthalmol* 2004; 108: 17-39.
54. Dacey DM. Komórka amakrynowa dopaminergiczna. *J Comp Neurol* 1990; 301: 461-89.
55. Puopolo M, Hochstetler SE, Gustincich S, Wightman RM, Raviola E. Pozasynaptyczne uwalnianie dopaminy w neuronie siatkówki: zależność od aktywności i modulacja przekąźnika. *Neuron* 2001; 30: 211-225.
56. Feldkaemper M, Schaeffel F. Zaktualizowane spojrzenie na rolę dopaminy w krótkowzroczności. *Exp Eye Res* 2013; 114: 106-119.
57. Ribelayga C, Wang Y, Mangel SC. Dopamina pośredniczy w regulacji zegara okołodobowego sygnałów z przęcików i czopków do komórek poziomych siatkówki ryb. *J Physiol* 2002; 544: 801-816.
58. Iuvone PM, Galli CL, Garrison-Gund CK, Neff NH. Światło stymuluje aktywność hydroksylazy tyrozynowej i syntezę dopaminy w neuronach amakrynowych siatkówki. *Science* 1978; 202: 901-902.
59. Iuvone PM, Tigges M, Fernandes A, Tigges J. Synteza i metabolizm dopaminy w siatkówce małpy rezus: rozwój, starzenie się i skutki monokularowej deprywacji wzrokowej. *Vis Neurosci* 1989; 2: 465-471.
60. Stone RA, Lin T, Laties AM, Iuvone PM. Dopamina siatkówkowa a krótkowzroczność spowodowana deprywacją wzrokową. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 704-706.
61. Dong F, Zhi Z, Pan M, *i in.* Hamowanie eksperymentalnej krótkowzroczności przez agonistę dopaminy: Różna skuteczność w przypadku deprywacji wzrokowej i nadwzroczności u świnek morskich. *Mol Vis* 2011; 17: 2824-34.
62. Ward AH, Siegwart JT, Frost MR, Norton TT. Podawane do ciała szklatego agonisty receptorów dopaminowych typu D2 (i D4), ale nie typu D1,

- zmniejszają krótkowzroczność spowodowaną deprywacją wzrokową u ryjówek. *Vis Neurosci* 2017; 34: E003. doi: 10.1017/S0952523816000195
63. Megaw PL, Morgan IG, Boelen MK. Zachowania dopaminergiczne w siatkówce kurczaka i wpływ deprywacji wzrokowej. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997; 25 Suppl 1: S76-S78.
 64. Rose KA, Morgan IG, Ip J, i in. Aktywność na świeżym powietrzu zmniejsza częstość występowania krótkowzroczności u dzieci. *Ophthalmology* 2008; 115: 1279-1285.
 65. Cohen Y, Peleg E, Belkin M, Polat U, Solomon AS. Nacężenie oświetlenia otoczenia, uwalnianie dopaminy w siatkówce i rozwój refrakcji u piskląt. *Exp Eye Res* 2012; 103: 33-40.
 66. Hutchins JB. Przegląd: Acetylocholina jako neuroprzekaznik w siatkówce kręgowców. *Exp Eye Res* 1987; 45: 1-38.
 67. Fukuda K, Kubo T, Akiba I, Maeda A, Mishina M, Numa S. Różnice molekularne między podtypami muskarynowych receptorów acetylocholino. *Nature* 1987; 327: 623-625.
 68. Stone RA, Pardue MT, Iuvone PM, Khurana TS. Farmakologia krótkowzroczności i potencjalna rola wewnętrznych rytmów dobowych siatkówki. *Exp Eye Res* 2013; 114: 35-47.
 69. Barathi VA, Beuerman RW. Mechanizmy molekularne receptorów muskarynowych w fibroblastach twardówki myszy: przed i po indukcji eksperymentalnej krótkowzroczności za pomocą leczenia atropiną. *Mol Vis* 2011; 17: 680-692
 70. Zou L, Liu R, Zhang X, i in. Zwiększona ekspresja regulatora sygnalizacji białka G 2 w twardówce zwierzęcego modelu krótkowzroczności spowodowanej deprywacją wzrokową. *Mol Vis* 2014; 20: 977-987.
 71. Schmid KL, Wildsoet CF. Hamujące działanie apomorfiny i atropiny oraz ich połączenia na krótkowzroczność u piskląt. *Optom Vision Sci* 2004; 81: 137-147.
 72. Abbott CJ, Grunert U, Pianta MJ, McBrien NA. Ścieńczenie siatkówki u ryjówek z ryjowaną wysoką krótkowzrocznością: tomografia optyczna koherencyjna i ocena histologiczna. *Vision Res* 2011; 51: 376-385.
 73. Leech EM, Cottrill CL, McBrien NA. Pirenzepina zapobiega krótkowzroczności spowodowanej deprywacją wzrokową w sposób zależny od dawki. *Ophthalmic Physiol Opt* 1995; 15: 351-356.
 74. Fischer AJ, Omar G, Walton NA, Verrill TA, Unson CG. Neurony wyrażające glukagon w siatkówce regulują proliferację komórek progenitorowych w obwodowej strefie brzeżnej oka ptaków. *J Neurosci* 2005; 25: 10157-10166.
 75. Fischer AJ, Reh TA. Identyfikacja proliferującej strefy brzeżnej komórek progenitorowych siatkówki u kurcząt po urodzeniu. *Dev Biol* 2000; 220: 197-210.
 76. Fischer AJ, Reh TA. Egzogenne czynniki wzrostu stymulują regenerację komórek zwojowych w siatkówce kurcząt. *Dev Biol* 2002; 251: 367-379.
 77. Feldkaemper MP, Neacsu I, Schaeffel F. Insulina działa jako silny stymulator krótkowzroczności osiowej u piskląt. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 13-23.
 78. Zhu X, Wallman J. Przeciwnie działanie glukagonu i insuliny na kompensację soczewek okularowych u piskląt. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 24-36.
 79. Sheng C, Zhu X, Wallman J. Wpływ insuliny i RPE in vitro na składniki naczyniówkowe i twardówkowe wzrostu oka u piskląt. *Exp Eye Res* 2013; 116: 439-448.
 80. Wallman J, Winawer J. Homeostaza wzrostu oka a kwestia krótkowzroczności. *Neuron* 2004; 43: 447-468.
 81. McFadden SA, Wildsoet C. Oczy ssaków potrzebują nienaruszonego nerwu wzrokowego do wykrywania oznak rozogniskowania podczas emmetropizacji. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1620-1620.
 82. Ostrin LA, Choh V, Wildsoet CF. Wzorzec ERG u piskląt – zależność od bodźca i przecięcie nerwu wzrokowego. *Vision Res* 2016; 128: 45-52.
 83. Troilo D, Gottlieb MD, Wallman J. Deprywacja wzrokowa powoduje krótkowzroczność u piskląt z przecięciem nerwu wzrokowego. *Curr Eye Res* 1987; 6: 993-999.
 84. McFadden SA, Wildsoet C. Wpływ przecięcia nerwu wzrokowego na krótkowzroczność spowodowaną deprywacją wzrokową u świnki morskiej. *J Comp Neurol* 2020; 528: 2874-2887.
 85. Tian RK, Tian XX, Yang HB, Wu YP. Aktualizacja informacji na temat głównych czynników rozwoju krótkowzroczności wykraczających poza mechanizmy wewnątrzgałkowe. *Front Neurol* 2024; 15: 1486139. doi: 10.3389/fneur.2024.1486139
 86. Zhang Y, Wildsoet CF. Mechanizmy związane z siatkówką barwnikową i naczyniówką leżące u podstaw wzrostu gałki ocznej i krótkowzroczności. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134: 221-240.
 87. Fleming PA, Harman AM, Beazley LD. Zmieniająca się topografia RPE wynikająca z eksperymentalnie wywołanego szybkiego wzrostu gałki ocznej. *Vis Neurosci* 1997; 14: 449-461.
 88. Lin T, Grimes PA, Stone RA. Rozszerzenie barwnikowego nabłonka siatkówki w eksperymentalnej krótkowzroczności. *Vision Res* 1993; 33: 1881-1885.
 89. Wildsoet C, Wallman J. Mechanizmy kompensacyjne naczyniówki i twardówki w przypadku soczewek okularowych u piskląt. *Vision Res* 1995; 35: 1175-1194.
 90. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, i in. Przesuwanie siatkówki: modulacja stanu refrakcji przez naczyniówkę. *Vision Res* 1995; 35: 37-50.
 91. Ramrattan RS, Van der Schaft TL, Mooy CM, De Bruijn WC, Mulder PG, De Jong PT. Analiza morfometryczna błony Brucha, naczyń włosowatych naczyniówki oraz naczyniówki w procesie starzenia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2857-2864.
 92. Zhu X, Park TW, Winawer J, Wallman J. W ciągu kilku minut oko może rozpoznać, w którą stronę ma rosnąć. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2238-2241.
 93. Zhang Y, Liu Y, Wildsoet CF. Dwukierunkowa, zależna od sygnału optycznego regulacja ekspresji genu BMP2 w nabłonku barwnikowym siatkówki kurcząt. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 6072-6080.
 94. Howlett MH, McFadden SA. Krótkowzroczność spowodowana deprywacją wzrokową u świnki morskiej (*Cavia porcellus*). *Vision Res* 2006; 46: 267-283.
 95. Hung LF, Wallman J, Smith EL 3rd. Zmiany grubości naczyniówki u makaków zależne od widzenia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1259-1269.
 96. Read SA, Collins MJ, Sander BP. Długość osiowa gałki ocznej człowieka i defokus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6262-6269.
 97. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Jednoczesne niedogrzanie krótkowzroczne a dzienne zmiany długości osiowej i grubości naczyniówki w ludzkim oku. *Exp Eye Res* 2012; 103: 47-54.
 98. Dhakal R, Vupparaboina KK, Verkicharla PK. Przednia część twardówki ulega ścieńczeniu wraz ze wzrostem stopnia krótkowzroczności. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 6. doi: 10.1167/iovs.61.4.6
 99. McBrien NA, Lawlor P, Gentle A. Przebudowa twardówki podczas rozwoju i powrotu do zdrowia po krótkowzroczności osiowej u ryjówki drzewnej. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3713-3719.
 100. McBrien NA, Jobling AI, Gentle A. Biomechanika twardówki w krótkowzroczności: czynniki pozakomórkowe i komórkowe. *Optom Vis Sci* 2009; 86: E23-E30.
 101. Gentle A, Liu Y, Martin JE, Conti GL, McBrien NA. Ekspresja genów kolagenu i zmienione gromadzenie kolagenu twardówki podczas rozwoju wysokiej krótkowzroczności. *J Biol Chem* 2003; 278: 16587-1694.
 102. Norton TT, Rada JA. Zmniejszona macierz pozakomórkowa w twardówce ssaków z indukowaną krótkowzrocznością. *Vision Res* 1995; 35: 1271-1281.
 103. Curtin BJ. Fizjopatologiczne aspekty naprężeń i odkształceń twardówki. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1969; 67: 417-461.
 104. Mertz JR, Wallman J. Synteza kwasu retinowego w naczyniówce: potencjalny mediator między wadą refrakcji a kompensacyjnym wzrostem gałki ocznej. *Exp Eye Res* 2000; 70: 519-527.

105. Troilo D, Nickla DL, Mertz JR, Rada JA. Zmiany w tempie syntezy kwasu retinowego w oku oraz glikozoaminoglikanów w twardówce podczas eksperymentalnie zmienionego wzrostu gałki ocznej u marmozet. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1768-1777.
106. Li C, McFadden SA, Morgan I, *i in.* Kwas retinowy all-trans reguluje ekspresję białka macierzy zewnątrzkomórkowej fibuliny-1 w twardówce świnki morskiej i ludzkich fibroblastach twardówki. *Mol Vis* 2010; 16: 689-697.
107. Seko Y, Shimokawa H, Pang J, Tokoro T. Zaburzenia równowagi elektrolitowej w ciele szklistym piskląt z krótkowzrocznością spowodowaną deprywacją wzrokową. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 15-19.
108. Flitcroft DI. Złożone interakcje czynników siatkówkowych, optycznych i środowiskowych w etiologii krótkowzroczności. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31: 622-660.
109. Tedja MS, Haarman AE, Meester-Smoor MA *i in.* IMI – Raport dotyczący genetyki krótkowzroczności. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: M89-M105.
110. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA *i in.* Globalna częstość występowania krótkowzroczności i wysokiej krótkowzroczności oraz trendy czasowe w latach 2000–2050. *Ophthalmology* 2016; 123: 1036-1042.
111. Morgan I, Rose K. Jak bardzo genetyczna jest krótkowzroczność szkolna? *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 1-38.
112. Hornbeak DM, Young TL. Genetyka krótkowzroczności: przegląd aktualnych badań i pojawiających się trendów. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 356-362.
113. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, *i in.* Polimorfizmy genów związanych z twardówką w wysokiej krótkowzroczności. *Mol Vis* 2009; 15: 1655-1663.
114. Jia Y, Hu DN, Zhou J. Poziomy TGF- β 2 w cieczy wodnistej u ludzi: związek z długością osiową. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 258591. doi: 10.1155/2014/258591
115. Schippert R, Burkhardt E, Feldkaemper M, Schaeffel F. Względna krótkowzroczność osiowa u myszy z wyłączonym genem Egr-1 (ZENK). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 11-17.
116. Zhang Y, Liu Y, Ho C, Wildsoet CF. Wpływ narzuconego defokusa o przeciwnym znaku na wzorce ekspresji genów BMP4 i BMP7 w siatkówce kurcząt. *Exp Eye Res* 2013; 109: 98-106.
117. Metlapally R, Gonzalez P, Hawthorne FA, Tran-Viet KN, Wildsoet CF, Young TL. Sygnatury mikro-RNA w twardówce oczu dorosłych i płodów. *PLoS One* 2013; 8: e78984. doi: 10.1371/journal.pone.0078984
118. Chen KC, Hsi E, Hu CY, Chou WW, Liang CL, Juo SH. MikroRNA-328 może wpływać na rozwój krótkowzroczności poprzez oddziaływanie na gen PAX6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 2732-2739.
119. Zhu Y, Li W, Zhu D, Zhou J. Profilowanie mikroRNA w cieczy wodnistej oczu z wysoką krótkowzrocznością przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji. *Exp Eye Res* 2020; 195: 108034. doi: 10.1016/j.exer.2020.108034
120. Metlapally R, Park HN, Chakraborty R, *i in.* Regulacja mikro- i informacyjnego RNA w sklerze w całym genomie podczas rozwoju krótkowzroczności u myszy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 6089-6097.
121. Mei F, Wang J, Chen Z, Yuan Z. Potencjalnie ważne mikroRNA w krótkowzroczności spowodowanej deprywacją wzrokową ujawnione dzięki analizie bioinformatycznej profilowania mikroRNA. *Ophthalmic Res* 2017; 57: 186-193.
122. Zhang Y, Hu DN, Zhu Y, *i in.* Regulacja wydzielania metaloproteinazy macierzy 2 przez fibroblasty twardówki i komórki barwnikowe siatkówki przez miR-29a. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2647879. doi: 10.1155/2017/2647879
123. Barathi VA, Kwan JL, Tan QS *i in.* Receptor cholinergiczny muskarynowy (M2) odgrywa kluczową rolę w rozwoju krótkowzroczności u myszy. *Dis Model Mech* 2013; 6: 1146-1158.
124. Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG *i in.* Metaanaliza wyników badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS) dotyczących zespołu , wskazująca na sygnalizację indukowaną światłem jako czynnik powodujący wady refrakcji. *Nat Genet* 2018; 50: 834-848.
125. Tkatchenko TV, Troilo D, Benavente-Perez A, Tkatchenko AV. Ekspresja genów w odpowiedzi na optyczną defokusację o przeciwnych znakach ujawnia dwukierunkowy mechanizm wzrostu gałki ocznej sterowanego wzrokiem. *PLoS Biol* 2018; 16: e2006021. doi: 10.1371/journal.pbio.2006021
126. Palumaa T, Balamurugan S, Pardue MT. Metaanaliza badań profilowania transkryptomu siatkówki w zwierzęcych modelach krótkowzroczności. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1479891. doi: 10.3389/fmed.2024.1479891
127. Tkatchenko AV, Luo X, Tkatchenko TV *i in.* Profilowanie ekspresji mikroRNA na dużą skalę pozwala zidentyfikować potencjalne szlaki sygnałowe miRNA-mRNA w siatkówce leżące u podstaw krótkowzroczności spowodowanej deprywacją wzrokową u myszy. *PLoS One* 2016; 11: doi: 10.1371/journal.pone.0162541
128. Ruamviboonsuk V, Lanca C, Grzybowski A. Biomarkery: obiecujące narzędzia w diagnostyce, prognozowaniu i leczeniu krótkowzroczności. *J Clin Med* 2024; 13: 6754. doi: 10.3390/jcm13226754
129. Ji S, Ye L, Yuan J, Feng Q, Dai J. Integrytatywne analizy transkryptomu i proteomu wyjaśniają mechanizm krótkowzroczności wywołanej soczewką u myszy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023; 64: 15. doi: 10.1167/iovs.64.13.15
130. Yang J, Reinach PS, Zhang S, *i in.* Zmiany w profilach metabolicznych siatkówki związane z rozwojem krótkowzroczności spowodowanej deprywacją wzrokową u świnek morskich. *Sci Rep* 2017; 7: 2777. doi: 10.1038/s41598-017-03075-3
131. Zhang Z, Lv L, Chen D, Li F, Zhou J. Zmiany molekularne w cieczy wewnątrzgałkowej: implikacje dla krótkowzroczności. *Int J Biol Sci* 2024; 20: 5330-5342.
132. He J, Ye L, Xu H, *i in.* Analiza multiomiczna ujawnia nowy wariant NFE2L3 upośledzający rozwój naczyń naczyniówki w przypadku wysokiej krótkowzroczności i makulopatii krótkowzrocznej. *Natl Sci Rev* 2025; 12: nwae291. doi: 10.1093/nsr/nwae291
133. Upadhyay A, Beuerman RW. Biologiczne mechanizmy kontroli krótkowzroczności przez atropinę. *Eye Contact Lens* 2020; 46: 129-135.
134. Gwiazda J. Opcje leczenia krótkowzroczności. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 624-628.
135. McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropina zmniejsza eksperymentalną krótkowzroczność i powiększenie gałki ocznej poprzez mechanizm nieakomodacyjny. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 205-215.
136. Hsiao YT, Chang WA *i in.* Systematyczna analiza profilu transkryptomowego wpływu leczenia niskimi dawkami atropiny na fibroblasty twardówki przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji i bioinformatyki. *Int J Med Sci* 2019; 16: 1652-1667.
137. Zhu Q, Goto S, Singh S, Torres JA, Wildsoet CF. Codzienne lub rzadsze miejscowe stosowanie 1% roztworu atropiny spowalnia postęp krótkowzroczności wywołanej defokusowaniem u świnek morskich noszących soczewki kontaktowe. *Transl Vis Sci Technol* 2022; 11: 26. doi: 10.1167/tvst.11.3.26
138. Schaeffel F, Schwahn HN, Diether S, Kaymak H. Wpływ atropiny na siatkówkę w rozwoju eksperymentalnej krótkowzroczności, uwalnianie dopaminy i wrażliwość na kontrast u piskląt. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 1999; 18.
139. Barathi VA, Chaurasia SS, Poidinger M, *i in.* Udział transporterów GABA w siatkówce krótkowzrocznej poddanej działaniu atropiny, ujawniony dzięki proteomicie ilościowej iTRAQ. *J Proteome Res* 2014; 13: 4647-4658.
140. Cottrill CL, McBrien NA. Pirenzepina, antagonist receptorów muskarynowych typu M1, zmniejsza krótkowzroczność i powiększenie gałki ocznej u ryjówki drzewnej. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1368-1379.
141. Luft WA, Ming Y, Stell WK. Zróżnicowane działanie wcześniej niebadanych antagonistów receptorów muskarynowych na eksperymentalną krótkowzroczność. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1330-1338.

142. Siatkowski RM, Cotter S, Miller JM, Scher CA, Crockett RS, Novack GD. Bezpieczeństwo i skuteczność 2% żelu oftalmicznego z pirenzepiną u dzieci z krótkowzrocznością: roczne, wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie równoległe. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1667-1674.
143. Cottrill CL, Truong HT, McBrien NA. Hamowanie rozwoju krótkowzroczności u piskląt przy użyciu himbacyny: rola receptorów M(4)? *Neuroreport* 2001; 12: 2453-2456.
144. Kubicka-Trzaska A, Zuber-Laskawiec K, Plutecka H, Romanowska-Dixon B, Sanak M, Karska-Basta I. Zmienione stężenia białek autofagii beclin-1 i mtor w surowicy u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *J Physiol Pharmacol* 2021; 72: 89-95.
145. Kal M, Brzdek M, Karska-Basta I, *i in.* Zmiany grubości komórek zwojowych plamki żółtej i warstwy włókien nerwowych siatkówki podczas rekonwalescencji po zakażeniu wariantem B.1.1.7 SARS-CoV-2 u pacjentów z obustronnym zapaleniem płuc wywołanym COVID-19, którzy byli wcześniej hospitalizowani. *J Physiol Pharmacol* 2024; 75: 489-498.
146. Caban M, Owczarek K, Podsedek A, Sosnowska D, Lewandowska U. Ekstrakt z zużytego chmielu (*Humulus lupulus* L.) łagodzi stan zapalny i angiogenezę siatkówki poprzez szlaki czynnika jądrowego kappaB oraz kinazy białkowej B/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym. *J Physiol Pharmacol* 2023; 74: 537-549.
147. Shu Z, Chen K, Wang Q, *i in.* Rola receptorów dopaminowych D1 siatkówki w wzroście gałki ocznej i rozwoju krótkowzroczności u myszy. *J Neurosci* 2023; 43: 8231-8242.
148. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Pomiary normalnej grubości plamki żółtej w zdrowych oczach przy użyciu optycznej tomografii koherencyjnej Stratus. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 193-198.
149. Lisney TJ, Studd E, Hawryshyn CW. Ocena elektrofizjologiczna wrażliwości spektralnej u dorosłych tilapii nilowych (*Oreochromis niloticus*): dowody na wrażliwość na fiolet. *J Exp Biol* 2010; 213: 1453-1463.
150. Dartnall HJA, Bowmaker JK, Mollon JD. Ludzkie barwniki wzrokowe: wyniki mikrospektrofotometryczne z oczu siedmiu osób. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1983; 220: 115-130.
151. Curcio CA, Allen KA. Topografia komórek zwojowych w siatkówce człowieka. *J Comp Neurol* 1990; 300: 5-25.
152. Patel NB, Hung LF, Harwerth RS. Płodowe dojrzewanie plamki żółtej u *Macaca mulatta* przy użyciu optycznej tomografii koherencyjnej. *Exp Eye Res* 2017; 164: 8-21.
153. Marks WB, Dobelle WH, Macnichol EF. Barwniki wzrokowe pojedynczych czopków u naczelnych. *Science* 1964; 143: 1181-1182.
154. Bowmaker JK, Dartnall HJ, Lythgoe JN, Mollon JD. Barwniki wzrokowe pręcików i czopków u małpy rhesus, *Macaca mulatta*. *J Physiol* 1978; 274: 329-348.
155. Perry VH, Cowey A. Rozmieszczenie komórek zwojowych i czopków w siatkówce małpy: implikacje dla centralnych współczynników powiększenia. *Vision Res* 1985; 25: 1795-1810.
156. Williams AJ, Hunt DM, Bowmaker JK, Mollon JD. Polimorficzne fotopigmenty marmozetki: dostrajanie spektralne i podłoże genetyczne. *EMBO J* 1992; 11: 2039-2045.
157. Petry HM, Harosi FI. Barwniki wzrokowe ryjówki drzewnej (*Tupaia belangeri*) oraz większego galago (*Crassicaudatus*): badanie mikrospektrofotometryczne. *Vision Res* 1990; 30: 839-851.
158. Muller B, Peichl L. Topografia czopków i pręcików w siatkówce ryjówki drzewnej. *J Comp Neurol* 1989; 282: 581-594.
159. Rodríguez-Ramos Fernandez J, Dubielzig RR. Anatomia porównawcza oka rodziny Rodentia. *Vet Ophthalmol* 2013; 16 Suppl 1: 94-99.
160. Jacobs GH, Deegan JF. Czulość spektralna, fotopigmenty i widzenie barw u świnki morskiej (*Cavia porcellus*). *Behav Neurosci* 1994; 108: 993-1004.
161. Do Nascimento JL, Do Nascimento RS, Damasceno BA, Silveira LC. Neurony warstwy komórek zwojowych siatkówki świnki morskiej: analiza ilościowa ich rozmieszczenia i wielkości. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24: 199-214.
162. Ruggeri M, Wehbe H, Jiao S, *i in.* Trójwymiarowe obrazowanie siatkówki gryzoni *in vivo* w wysokiej rozdzielczości za pomocą optycznej tomografii koherencyjnej w domenie spektralnej. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1808-1814.
163. Applebury ML, Antoch MP, Baxter LC *i in.* Fotoreceptor czopkowy myszy: pojedynczy typ czopka wyraża zarówno opsyne S, jak i M, z przestrzennym wzorcem w siatkówce. *Neuron* 2000; 27: 513-523.
164. Nava DR, Antony B, Zhang LI, Abramoff MD, Wildsoet CF. Nowa metoda wykorzystująca trójwymiarową segmentację w obrazowaniu za pomocą spektralnej tomografii optycznej koherencyjnej u kurcząt ujawnia wywołane rozogniskowaniem regionalne i zależne od czasu asymetrie grubości naczyniówki. *Vis Neurosci* 2016; 33: E010. doi: 10.1017/S0952523816000067
165. Okano T, Kojima D, Fukada Y, Shichida Y, Yoshizawa T. Pierwotne struktury pigmentów wzrokowych czopków kurczaka: rodopsyny kręgowców wyewoluowały z pigmentów wzrokowych czopków. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5932-5936.
166. Straznicki C, Chehade M. Tworzenie się obszaru centralis warstwy komórek zwojowych siatkówki u kurcząt. *Development* 1987; 100: 411-420.
167. Bailey TJ, Davis DH, Vance JE, Hyde DR. Tomografia optyczna koherencyjna w domenie spektralnej jako nieinwazyjna metoda oceny uszkodzonych i regenerujących się siatkówek dorosłych rybek danio przegowanego. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3126-3138.
168. Allison WT, Haimberger TJ, Hawryshyn CW, Temple SE. Skład pigmentu wzrokowego u danio przegowanego: dowody na istnienie systemu wymiany rodopsyny i porfiryopsyny. *Vis Neurosci* 2004; 21: 945-952.
169. Mangrum WI, Dowling JE, Cohen ED. Klasyfikacja morfologiczna komórek zwojowych w siatkówce danio przegowanego. *Vis Neurosci* 2002; 19: 767-779.
170. Shen W, Sivak JG. Oczy niższych kręgowców są podatne na wpływ środowiska wizualnego. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4829-4837.

Otrzymano: 11 marca 2025 r.

Przyjęto: 31 sierpnia 2025 r.

Adres do korespondencji: dr Adrian Smedowski, Katedra Okulistyki Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, Polska.
E-mail: asmedowski@sum.edu.pl