

Бурдейный С.И., Ульянова Н.А.
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Burdeinyi S., Ulyanova N.
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Влияние инстилляций аналога простагландина F2-альфа на прогрессирование экспериментальной депривационной миопии у крыс

Effect of instillations of the prostaglandin F2-alpha analogue on the progression of experimental deprivation myopia in rats

Резюме

Проведены экспериментальные исследования влияния инстилляций синтетического аналога простагландина F2-альфа (0,005% латанопроста) на динамику изменений сагиттального и горизонтального размеров глаза 78 крыс линии вистар при физиологических условиях и в условиях экспериментальной депривационной миопии.

Установлено, что применение латанопроста при формировании депривационной миопии и после завершения ее моделирования предотвращает патологический рост глазного яблока животных. В то же время применение латанопроста только в постдепривационном периоде существенно не влияет на рост горизонтального и сагиттального размеров глазного яблока и является неэффективным.

Таким образом, применение топических инстилляций латанопроста во время депривации при моделировании экспериментальной миопии у крыс уменьшает темпы роста сагиттального и горизонтального размеров глазного яблока, что позволяет считать латанопрост эффективным препаратом для профилактики прогрессирования депривационной миопии.

Ключевые слова: депривационная миопия, крысы, латанопрост.

Abstract

Experimental studies of the effect of instillation synthetic analogue of prostaglandin F2-alpha (0.005% latanoprost) on the dynamics of changes of the sagittal and horizontal sizes of the eyes of 78 wistar rats under physiological conditions and under conditions of Experimental deprivation myopia.

It has been established that the use of latanoprost in the formation of deprivation myopia and after the completion of its modeling prevents the pathological growth of the eyeball of animals. At the same time, the use of latanoprost only in the postdeprivative period does not significantly affect the growth of the horizontal and sagittal sizes of the eyeball and is ineffective.

Thus, the use of topical instillation of latanoprost during deprivation myopia in modeling experimental rats reduces the growth rate of the sagittal and horizontal size of the eyeball, which makes latanoprost effective drug for the prevention of deprivation myopia progression.

Keywords: deprivation myopia, rats, latanoprost.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последнее время происходит неуклонное увеличение количества людей с миопической рефракцией в мировой популяции и в Украине в частности [1–7]. Именно поэтому проблемы замедления темпов прогрессирования миопии и поиска патогенетически обоснованного метода профилактики ее прогрессирования остаются до сих пор актуальными и невозможны без проведения фундаментальных экспериментальных исследований.

Известно, что миопия является мультифакториальным заболеванием и, согласно некоторым существующим гипотезам патогенеза прогрессирующей миопии, нарушение гидродинамики глаза на фоне напряжения аккомодации и снижение опорных свойств фиброзной капсулы глаза является основными факторами прогрессирования данной патологии [8–10]. На основании данной гипотезы было предложено применение антиглаукоматозных препаратов, а также антиглаукоматозных оперативных вмешательств при прогрессирующей миопии [11]. Но предложенный подход не получил широкого применения, хотя влияние на вероятные нарушения гидродинамики миопического глаза, в частности улучшение увеосклерального оттока, является патогенетически обоснованным и перспективным для дальнейших исследований. Таким образом, для изучения возможности профилактики прогрессирования миопии путем коррекции возможных гидродинамических нарушений, которые могут происходить при миопизации глаза, целесообразным является проведение экспериментальных исследований на моделях миопии, которые воспроизводятся у экспериментальных животных без непосредственного влияния на внутриглазное давление, что обеспечит наиболее оптимальные условия для оценки эффективности выбранных препаратов.

На протяжении последних десятилетий научные исследования в области экспериментальной миопии [12–17] по влиянию света разного спектрального состава и световой депривации приобретают все большее значение. Разнообразные варианты действия света изучаются как фактор, который влияет на увеличение глазного яблока у экспериментальных животных после их рождения. На основе анализа литературных данных по экспериментальной миопии и клинических исследований по развитию миопии было установлено, что свет и темнота играют важную роль в патогенезе развития рефракционных девиаций [18, 19]. Кроме того, именно на депривационной модели в комбинации со стрессом у экспериментальных животных была изучена и предложена дисрегуляционная гипотеза миопии [20], которая демонстрирует закономерности прогрессирования миопии в периоды интенсивного роста и в современных условиях информационного стресса. Поэтому целесообразно дальнейшее проведение исследований по поиску препаратов, которые способствуют улучшению гидродинамики глаза для профилактики прогрессирования миопии в эксперименте на данной модели.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние инстилляций синтетического аналога простагландина F₂-альфа (0,005% латанопроста) на динамику изменений сагиттального и горизонтального размеров глаза крыс при физиологических условиях и в условиях экспериментальной депривационной миопии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования были проведены на 78 крысах линии вистар в возрасте 14 дней, которые находились в условиях экспериментально-биологической клиники Одесского национального медицинского университета. Все животные находились в стандартных условиях, экспериментальные исследования были проведены с соблюдением принципов биоэтики, изложенных в Хельсинской декларации, Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения», Этического кодекса ученого Украины и согласно рекомендациям Мишалова В.Д. с соавторами (2007) о проведении научных морфологических исследований [21].

Подопытные животные были разделены на 5 групп, согласно задачам экспериментального исследования 15 крыс составили контрольную группу.

В первой группе животных (21 крыса, 42 глаза) исследовалось влияние аналога простагландина (латанопроста) на динамику изменений передне-заднего размера глаза крыс при физиологических условиях и морфофункциональные свойства оболочек глазного яблока. В первой подгруппе животных (7 крыс, 14 глаз) в течение 15 дней в оба глаза проводились инстилляциии аналога простагландина (латанопроста) по одной капле, после чего животные были выведены из эксперимента. Во второй подгруппе (7 крыс, 14 глаз) также проводились инстилляциии аналога простагландина (латанопроста) в течение 15 дней, после чего в течение 15 дней крысы находились под наблюдением и в возрасте 45 дней были выведены из эксперимента. В третьей подгруппе (7 крыс, 14 глаз) в течение 30 дней проводились инстилляциии аналога простагландина (латанопроста), в возрасте 45 дней животные были выведены из эксперимента.

Во второй группе животных (7 крыс, 7 глаз) проводилось моделирование депривационной миопии в течение 14 дней путем блефарорафии век правого глаза животного после физиологического открытия глаза на 14-е сутки жизни. В возрасте 30 дней животным проводилось удаление швов с век, после чего в течение 15 дней в правый глаз животные получали инстилляциии аналога простагландина (латанопроста) и в возрасте 45 дней выводились из эксперимента.

В третьей группе животных (21 крыса, 21 глаз) в течение 14 дней проводилось моделирование депривационной миопии в сочетании с инстилляцииями аналога простагландина (латанопроста) в правый глаз. Первая подгруппа (7 крыс, 7 глаз) была выведена из эксперимента в возрасте 1 месяца. Вторая подгруппа (7 крыс, 7 глаз) после удаления швов с век находилась под наблюдением, инстилляциии прекращали на 30-е сутки жизни, после завершения моделирования миопии, в возрасте 45 дней животные были выведены из эксперимента. Третья подгруппа (7 крыс, 7 глаз) после удаления швов с век на 30-е сутки жизни получала в течение 15 дней в правый глаз аналог простагландина (латанопрост) до вывода из эксперимента в возрасте 45 дней.

В четвертой группе животных (7 крыс, 7 глаз) в течение 14 дней проводилось моделирование депривационной миопии и на 30-е сутки жизни животные были выведены из эксперимента.

В пятой группе животных (7 крыс, 7 глаз) в течение 14 дней проводилось моделирование депривационной миопии и на 45-е сутки жизни животные были выведены из эксперимента.

Контрольную группу составили 5 интактных крыс (10 глаз) в возрасте 15 дней, 5 интактных крыс (10 глаз) в возрасте 30 дней и 5 интактных крыс (10 глаз) в возрасте 45 дней, у которых были исследованы возрастные параметры и морфофункциональные свойства физиологического роста глаза для сравнения с экспериментальными группами.

Формирование депривационной модели миопии проводили с использованием блефарорафии век правого глаза животного на 14-е сутки жизни, левый глаз оставался интактным [22, 23].

Инстилляцией аналога простагландина (0,005% латанопрост) проводились с помощью микропипетки один раз в сутки в зависимости от условий эксперимента без депривации, при депривации и после депривации.

Вывод подопытных животных из эксперимента происходил путем дислокации шейных позвонков под действием эфирного наркоза с последующей энуклеацией. С помощью цифрового штангенциркуля 31С628 (ТОРЕХ) с точностью до 0,02 мм были исследованы сагиттальный и горизонтальный размеры энуклеированных глазных яблок.

Для гистологических исследований проводили фиксацию глазных яблок в 10%-м нейтральном формалине с последующей заливкой в гистомикс и по общепринятой методике готовились постоянные гистологические препараты [24]. Срезы окрашивались гематоксилином-эозином, по Ван Гизону. Исследовали методом световой микроскопии на микроскопе "Carl Zeiss AxioStar plus", оснащенном системой видеоанализа изображений «ВидеоТест-Мастер Морфология».

Полученные данные были статистически обработаны с использованием дисперсионного анализа. В случае если нулевая гипотеза отбрасывалась, для дальнейшего анализа применяли критерий Ньюмена – Кейлса.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что инстилляцией аналога простагландина латанопроста интактным экспериментальным животным не влияют на физиологические возрастные изменения сагиттального и горизонтального размеров глазного яблока, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий указанных параметров по сравнению с размерами глаз у животных контрольной группы (табл. 1).

При морфологических исследованиях на светооптическом уровне также не обнаружено структурных изменений в оболочках глазного яблока после инстилляций латанопроста, что может свидетельствовать об отсутствии любого влияния препарата на структуру оболочек глаз экспериментальных животных, которые по условиям эксперимента находятся в периоде активного роста.

При моделировании депривационной миопии у крыс сагиттальный и горизонтальный размеры глаза увеличиваются в среднем на 0,82 и 0,91 мм соответственно, что стимулирует развитие осевой миопии (табл. 2). У интактных животных той же возрастной группы сагиттальный

Таблица 1

Динамика изменений размеров глазного яблока у крыс при экспериментальном применении латанопроста ($M \pm m$, мм)

Номер группы	Группа животных, характер воздействия	Возраст животных (дней)	Размер глазного яблока, мм	
			Горизонтальный	Сагиттальный
K1	Интактные, n=10	15	4,41±0,04	4,42±0,03
K2	Интактные, n=10	30	4,93±0,03	4,82±0,05
K3	Интактные, n=10	45	5,14±0,04	5,11±0,03
1.1	Инстилляции латанопроста с 15-го по 30-й день жизни, n=14	30	4,95±0,03	4,81±0,02
1.2	Инстилляции латанопроста с 15-го по 30-й день жизни, с 31-го по 45-й день без инстилляций, n=14	45	5,12±0,05	5,09±0,04
1.3	Инстилляции латанопроста с 15-го по 45-й день жизни, n=14	45	5,15±0,05	5,08±0,03

Примечание: статистически достоверных различий между группами сравнения не выявлено.

и горизонтальный размеры глаза в период с 15-го по 30-й день жизни увеличиваются в среднем лишь на 0,40 и 0,52 мм соответственно. Таким образом, полученные данные согласуются с предыдущими публикациями о возможности воспроизведения депривационной миопии у крыс [25] и позволяют более широко использовать эту экспериментальную модель для поиска новых путей профилактики прогрессирования и развития осложнений при данной аномалии рефракции.

Применение инстилляций латанопроста при моделировании депривационной миопии у крыс с 15-го по 30-й день жизни уменьшает темпы роста глазного яблока. Так, увеличение сагиттального и горизонтального размера глазного яблока составляло в среднем 0,68 и 0,71 мм соответственно, что было меньше в среднем на 0,14 мм (сагиттальный) и 0,20 мм (горизонтальный размер) по сравнению с животными, которые не получали латанопрост при моделировании миопии ($p < 0,05$).

В свою очередь, в экспериментальной группе 3.2 после завершения моделирования миопии и отмены латанопроста, а также в группе 3.3, где продолжали инстилляции латанопроста, наблюдали дальнейшую тенденцию к уменьшению темпов роста горизонтального и сагиттального размеров глазного яблока. В 45-дневном возрасте размеры глазного яблока у животных указанных групп статистически достоверно не отличались от показателей интактных животных, но были значительно меньше, чем у животных 5-й группы. Таким образом, применение латанопроста при формировании депривационной миопии и после завершения ее моделирования предотвращает патологический рост глазного яблока животных.

Однако стоит отметить, что применение латанопроста только в пост-депривационном периоде существенно не влияет на рост горизонтального и сагиттального размеров глазного яблока и является неэффективным. Последнее предположение подтверждается отсутствием статистически достоверных различий между сагиттальным и горизонтальным размерами глазного яблока у животных 2-й и 5-й экспериментальных групп.

Таблица 2
Динамика изменений размеров глазного яблока при экспериментальной депривационной миопии у крыс ($M \pm m$, мм)

Номер группы	Группа животных, характер воздействия	Возраст животных (дней)	Размер глазного яблока, мм	
			Горизонтальный	Сагиттальный
2	Применение латанопроста после моделирования депривационной миопии, 15 дней инстилляций, n=7	45	5,43±0,08*	5,30±0,07*
3.1	Применение латанопроста во время моделирования депривационной миопии, n=7	30	5,12±0,06**	5,10±0,04**
3.2	Применение латанопроста во время моделирования депривационной миопии, после завершения моделирования миопии, 15 дней без инстилляций, n=7	45	5,19±0,04**	5,16±0,01**
3.3	Применение латанопроста во время моделирования миопии и 15 дней после завершения моделирования миопии, n=7	45	5,15±0,03**	5,11±0,06**
4	Депривационная миопия, n=7	30	5,32±0,04*	5,24±0,05*
5	Депривационная миопия, n=7	45	5,47±0,07*	5,39±0,06*

Примечания:

* $p < 0,05$, в сравнении с интактными животными соответствующего возраста;

** $p < 0,05$, в сравнении с животными с депривационной миопией соответствующего возраста (экспериментальные группы 4 и 5).

Механизм влияния инстилляций латанопроста на динамику изменений размеров глаза экспериментальных животных при депривационной миопии в настоящее время требует дальнейшего изучения. Так, известны публикации об изучении влияния простагландинов, в частности эндогенного простагландина F2-альфа и его синтетического аналога латанопроста, на динамику прогрессирования депривационной миопии у цыплят в условиях внутримышечного, субконъюнктивального и интравитреального введения [26]. Авторами установлено, что интравитреальное введение простагландина F2-альфа замедляет увеличение сагиттального размера глаза при депривационной миопии. Нами также установлено влияние синтетического аналога простагландина F2-альфа на прогрессирование депривационной миопии, но при эпibuльбарном применении у крыс в виде инстилляций препарата латанопроста.

Известно, что при развитии депривационной миопии развиваются выраженные метаболические нарушения в оболочках глаза, в частности нарушение липидного обмена, а именно, снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот [27]. Именно эти соединения являются субстратом образования эндогенных простагландинов, естественная роль которых заключается в реализации сигнальных функций, в частности, регуляции сосудистого тонуса. Возможный дефицит этих соединений в условиях зрительной депривации выступает в качестве метаболического фактора, который дополняет каскад дизрегуляторных нарушений, которые вызывают неконтролируемое увеличение размеров глазного яблока у экспериментальных животных.

Также достаточно широко в литературе описано наличие расстройств регионарной гемодинамики на фоне развития модели депривационной миопии, причем, несмотря на монолатеральную окклюзию, гемодинамические нарушения развиваются и на парном глазу [28], что, по нашему мнению, свидетельствует также о дизрегуляции на уровне окуло-окулярного рефлекса. В свою очередь, исследовано и установлено положительное влияние топического применения латанопроста на гемоциркуляцию диска зрительного нерва как в экспериментальных условиях у кроликов и приматов, так и в клинических условиях [29]. Это свойство латанопроста также является весомым аргументом для рассмотрения данного препарата в качестве средства профилактики миопизации глаза в неблагоприятных условиях зрительной депривации.

Подтверждением факта положительного влияния инстилляций латанопроста на гемодинамику глаза могут быть выявленные нами изменения толщины сосудистой оболочки глазного яблока у крыс с моделью депривационной миопии. Так, толщина сосудистой оболочки крыс, у которых применяли латанопрост при моделировании депривационной миопии (группа 3.1) на 30-й день жизни составляла $6,10 \pm 0,02$ мкм. У интактных крыс в возрасте 30 дней (группа K2) толщина сосудистой оболочки составляла $6,42 \pm 0,03$ мкм, у животных с депривационной миопией без применения латанопроста (группа 4) в возрасте 30 дней толщина сосудистой оболочки составляла $5,02 \pm 0,02$ мкм (различия между указанными группами статистически достоверны, $p < 0,05$).

У интактных животных в возрасте 15 дней толщина сосудистой оболочки составляла $6,85 \pm 0,04$ мкм. Таким образом, при физиологических условиях в период с 15-го по 30-й день жизни толщина сосудистой оболочки уменьшилась в среднем на 0,43 мкм; у крыс с депривационной миопией в среднем на 1,83 мкм; у крыс с моделированием депривационной миопии на фоне применения латанопроста на 0,75 мкм. Следует отметить, что толщина сосудистой оболочки глазного яблока при морфометрических исследованиях меньше прижизненной, что связано с фиксацией и уплотнением тканей при приготовлении постоянных гистологических препаратов [30].

Применение латанопроста в постдепривационном периоде (экспериментальные группы 2 и 3.3) вызывало увеличение толщины сосудистой оболочки на 45-й день жизни по сравнению с 30-м, но, как показано в табл. 1 и 2, это существенно не влияло на темпы изменений сагиттального и горизонтального размеров глазного яблока. Следует отметить, что в условиях введения латанопроста здоровым животным (экспериментальные группы 1.1, 1.2 и 1.3) статистически достоверных различий толщины сосудистой оболочки по сравнению с интактными одновозрастными животными не выявлено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение топических инстилляций латанопроста во время депривации при моделировании экспериментальной миопии у крыс уменьшает темпы роста сагиттального и горизонтального размеров глазного яблока, что позволяет считать латанопрост эффективным препаратом для профилактики прогрессирования депривационной миопии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Alifanova T.A., Alifanov I.S., Zosimova Ya.O. (2008) Epidemiological aspects of disability due to pathology of the organ of vision in Ukraine. Proceedings of the *Modern aspects of the clinic, diagnostics and treatment of eye diseases: an international scientific conference dedicated to the 100th birth anniversary of acad. Puchkovskaya N.A. (Odessa, Ukraine, May 29–30, 2008)*, Odessa, pp. 6–7.
2. Rikov S.O., Vltovska O.P., Stepanyuk G.I. (2012) Dynamics and structure of disability due to ophthalmopathology in the city of Kyiv. Proceedings of the *Filatov Readings: Scientific and Practical Conference of Ophthalmologists with International Participation (Odessa, Ukraine, May 24–25, 2012)*, Odessa, pp. 332–333.
3. Rustamova N.M. (2012) Sravnitel'naya otsenka vozrasta lits, vpervyye priznannyih invalidami po razlichnyim zabolevaniyam glaz [Comparative evaluation of the age of persons first recognized as invalids for various eye diseases] *Ophthalmology*, vol. 9, no 1, pp. 80–82.
4. Kempen J.H., Mitchell P., Lee K.E. (2004) The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch. Ophthalmol.*, vol. 122, pp. 495–505.
5. Pan C.W., Ramamurthy D., Saw S.M. (2012) Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol. Opt.*, vol. 32, no 1, pp. 3–16.
6. Pan C.W., Klein B.E., Cotch M.F. (2013) Racial variations in the prevalence of refractive errors in the United States: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 155, no 6, pp. 1129–1138.
7. Wolfram C., Höhn R., Kottler U. (2014) Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS). *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 98, no 7, pp. 857–861.
8. Avetisov E.S. (2002) *Blizorukost [Myopia]*. Moscow: Medicine. (in Russian)
9. Svetlova O.V. (2010) *Functional features of interaction of sclera, accommodation and drainage systems of the eye in glaucoma and myopic pathology* (PhD Thesis), Moscow: RUDN University.
10. Shargorodskaya I.V. (2017) *The role of the biomechanical properties of the fibrous capsule of eye when refractive anomalies and keratoconus* (PhD Thesis), Kiev: Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.
11. Sergienko N.M., Kondratenko Yu.N. (1990) Pathogenetic factors of myopia of the human eye Proceedings of the Myopia. *Pathogenesis, prevention of progression and complications: an international symposium (Moscow, USSR)*, Moscow, pp. 53–56.
12. Poryadin G.V., Obrubov S.A., Uchaeva N.S. (2008) Eksperimentalnyie modeli osevoy blizorukosti: metodicheskie podhodyi k izucheniyu mehanizmov [Experimental models of axial myopia: methodological approaches to the study of mechanisms]. *Pat. fiziol. eksperiment. terap.*, no 3, p. 38.
13. Tkatchenko A.V., Walsh P.A., Tkatchenko T.V. (2006) Form deprivation modulates retinal neurogenesis in primate experimental myopia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 12, no 103, pp. 4681–4686.
14. Smith E.L., Hung L.F., Huang J. (2010) Optical Defocus Influences Refractive Development in Monkeys via Local, Regionally Selective Mechanisms. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 8, no 51, pp. 3864–3873.
15. Raviola E., Wiesel T.N. (1990) Neural control of eye growth and experimental myopia in primates. *Ciba Found Symp.*, vol. 155, pp. 22–38.
16. Stone R.A., Khurana T.S. (2010) Gene profiling in experimental models of eye growth: Clues to myopia pathogenesis. *Vision Res.*, vol. 50, pp. 2322–2333.
17. Wildsoet C., Wallman J. (1995) Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res.*, vol. 35, pp. 1175–1194.
18. Czepita D., Filipiak D. (2003) Role of astigmatism in the creation of myopia. *Klin. Oczna*, vol. 105, no 6, pp. 385–386.

19. Czepita D., Filipiak D. (2005) The influence of the form of astigmatism on the creation of myopia. *Klin. Oczna*, vol. 107, no 1–3, pp. 73–74.
20. Ulyanova N.A. (2015) *High axial myopia: pathogenesis, diagnostics, prevention and treatment (clinical and experimental research)* (PhD Thesis), Odessa: Odessa National Medical University.
21. Mishalov V.D., Chaykovskiy Yu.B., Tverdohlib I.V. (2007) Pro pravovi, zakonodavchi ta etichni normi i vimogi pri vikonanni naukovih doslidzhen [About on legal, legislative and ethical norms and requirements in carrying out scientific researches]. *Morphology*, vol. 1, no 2, pp. 108–115.
22. Beuerman R.W., Saw S.M., Tan D.T., Wong T.Y. (2010) *Myopia: animal models to clinical trials, Singapore: World Scientific*.
23. Ulyanova N.A. (2014) Vozrastnyie osobennosti stroeniya obolochek glaznogo yabloka [Age features of the structure of the shells of the eyeball]. *Morphology*, vol. 8, no 1, pp. 95–98.
24. Sarkisov D.S., Perov Yu.L. (1996) *Mikroskopicheskaya tehnika* [Microscopic technology]. Moscow: Medicine. (in Russian)
25. Ulyanova N.A., Dumbrova N.E., Molchanyuk N.I. (2014) Morfologicheskie izmeneniya skleryi pri modelirovanii miopii [Morphological changes of the sclera in the modeling of myopia]. *Morphology*, vol. 8, no 2, pp. 72–76.
26. Jin N., Stjernschantz J. (2000) Effects of prostaglandins on form deprivation myopia in the chick. *Acta Ophthalmol Scand.*, vol. 78, no 5, pp. 495–500.
27. Yang J., Reinach P.S., Zhang S. (2017) Changes in retinal metabolic profiles associated with form deprivation myopia development in guinea pigs. *Sci Rep.*, vol. 7, no 1, p. 2777.
28. Jin N., Stjernschantz J. (2000) Regional blood flow in the myopic chick eye during and after form deprivation: a study with radioactively-labelled microspheres. *Exp. Eye Res.*, vol. 71, no 3, pp. 233–238.
29. Ishii K., Tomidokoro A., Nagahara M. (2001) Effects of topical latanoprost on optic nerve head circulation in rabbits, monkeys, and humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 42, no 12, pp. 2957–2963.
30. Vit V.V. (2003) *Stroenie zritel'noy sistemyi cheloveka* [Structure of the human visual system]. Odessa: Astroprint. (in Russian)