

Експериментальні дослідження

УДК 617.735-002-092:615.22-092.4:599.322

Вплив інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту зофеноприлу на гідро- та гемодинаміку ока у кроликів з експериментальною глаукомою

Михейцева І. М., д-р біол. наук; Храменко Н. І., канд. мед. наук; Коломійчук С. Г., наук. співроб.; Сіроштаненко Т. І., мол. наук. співроб., Маяр Алобісі, лікар

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»

Одеса (Україна)

Мета. Дослідити вплив інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту зофеноприлу на динаміку рівня внутрішньоочного тиску (ВОТ), реографічний коефіцієнт (RQ) та тонографічні показники ока при моделюванні адреналін-індукованої глаукоми (АІГ) у кроликів.

Методи. У першій групі кроликів (12 тварин) глаукому викликали розчином адреналіну (1:1000), 0,1 мл якого вводили у вушну вену через день протягом трьох місяців (40 ін'єкцій). У другій групі (12 тварин) при моделюванні АІГ тварини отримували *per os* 1 мл водної суспензії зофеноприлу (1 мг/кг ваги) щоденно протягом трьох місяців. Контроль (10 кроликів) — інтактні тварини. Стан очей тварин оцінювали офтальмоскопічно та біомікроскопічно. Дослідження проведені наприкінці експерименту - через 3 місяці моделювання АІГ. ВОТ у кроликів вимірювали за допомогою апланатійного тонометра Маклакова. Вивчали гемодинаміку та гідродинаміку ока. Дані статистично обробляли з використанням критерію Крускала-Уолліса і Манна-Уїтні.

Результати. При АІГ у кроликів показник ВОТ на 30-ту, 60-ту та 90-ту добу статистично значуще підвищився на 28,3%, 34,2% та 46,7% відповідно, по відношенню до вихідних даних ($p < 0,05$). При порівнянні з контролем теж відзначено зростання ВОТ на всіх строках спостереження.

При застосуванні зофеноприлу на тлі АІГ отримано зниження ВОТ на 60-ту добу — на 19,6 %, на 90-ту добу — на 29,6 % по відношенню до групи з АІГ.

У тварин з АІГ виявлено зниження реографічного коефіцієнта на 37,0%, відтоку камерної вологи (С) на 36,8%, зростання продукції камерної вологи (F) на 23,0% та тонографічного офтальмотонусу (P_0) на 61,4% відносно контролю.

Застосування зофеноприлу на тлі АІГ викликало підвищення RQ на 45,7%, С — на 41,7%, зниження рівня F на 24,1%, а P_0 на 22,4% відносно АІГ без зофеноприлу.

Висновки. На моделі АІГ у кроликів встановлено порушення показників очного кровотоку та гідродинаміки ока на тлі підвищеного офтальмотонусу. Застосування зофеноприлу позитивно вплинуло на функціональний стан очей: на рівень офтальмотонусу, показники очного кровотоку та циркуляції внутрішньоочної рідини.

Ключові слова:

глаукома, патогенез, інгібітор АПФ зофеноприл, внутрішньоочний тиск, гідродинаміка ока, гемодинаміка ока, реографічний коефіцієнт, експеримент.

Актуальність. Глаукома на сьогоднішній день займає одне з провідних місць щодо поширеності серед офтальмопатологій та являється причиною розвитку сліпоти. Такі безповоротні наслідки цього захворювання пов'язані з поступовою втратою зору через нейродегенеративні процеси в гангліозних клітинах сітківки та зоровому нерві [1,2].

Багатьма дослідниками визнається, що головним фактором ризику глаукоми являється підвищений офтальмотонус [3]. Нами доведено, що при експериментальній адреналін-індукованій глаукомі (АІГ) у тварин спостерігається суттєве підвищення внутріш-

ньоочного тиску (ВОТ) в динаміці становлення моделі, що цілком узгоджується з патофізіологічними механізмами розвитку первинної глаукоми [4].

Слід зауважити, що постачання енергетичних субстанцій (глюкози тощо) та кисню до нейронів має важливе значення для забезпечення їх активності. Тому достатній кровоток в судинах ока відіграє важливу роль в гомеостазі органа зору [5, 6], а його порушення при глаукомному процесі займає ключове місце в па-

тогенезі цього захворювання [5, 7]. Крім того відомо, що зростання системного артеріального тиску підвищує ризик виникнення відкритокутової глаукоми [3].

На сьогоднішній день в літературі зустрічаються відомості присутності судинної дисфункції вже на ранній стадії відкритокутової глаукоми та кореляція цих змін з тяжкістю захворювання [8, 9]. Ці зміни з часом призводять до незворотного нейродегенеративного розладу не тільки в сітківці, а й в структурах мозку з різними візуальними та когнітивними симптомами [1, 10].

Тому судинну дисрегуляцію з хронічною вазоконстрикцією деякі дослідники вважають першопричиною розвитку первинної відкритокутової глаукоми, яка обмежує постачання енергетичних субстанцій до нейронів сітківки та мозку, що призводить до зниженого метаболізму в нейронах та їх загибелі. Розуміння деталей цих патофізіологічних процесів при глаукомі надасть можливість розробляти засоби терапевтичного втручання для впливу не лише на високий очний тиск, а й на прояви судинної дисфункції для запобігання прогресуванню нейродегенеративних процесів, яке призводить до структурних змін в сітківці та зоровому нерві, апоптозу нервових клітин, що веде до втрати зору [11].

Незважаючи на значні успіхи в дослідженні патогенезу глаукоми, на сьогоднішній день все ще немає остаточного розуміння механізмів цієї патології. Тому дуже важливими є подальші намагання отримати знання щодо можливості розробити ефективні засоби лікування та профілактики цього підступного захворювання. У світовій літературі зустрічаються численні публікації, в яких обговорюються різні сучасні стратегії терапії глаукоми. Розробка та впровадження цих стратегій буде сприяти підтримці нейроваскулярної функції в очах [7], а при залученні впливу на імунорегуляторні механізми [12] та захист нейрональних структур [2,10] надасть можливість успішного лікування, особливо при комбінації цих засобів.

Враховуючи, що глаукома — це хронічний судинно-генералізований нейродегенеративний процес, нашу увагу привернули інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), оскільки регіонарна ренін-ангіотензинова система, з роботою якої пов'язані препарати цієї групи, впливає на динаміку камерної вологи [13]. Але потенційний ефект, який інгібітори АПФ чинять на глаукомний процес, може бути не тільки на рівні очної гідродинаміки, але й впливати на судини ока, що обумовлено здатністю цих сполук викликати релаксацію спазмованих судин. Препарати цієї групи широко застосовуються в кардіологічній практиці.

З нашої точки зору, серед інгібіторів АПФ заслуговує увагу зофеноприл, який містить дві сульфгідрильні групи. Завдяки присутності в молекулі зофеноприлу цих груп, він володіє міцним відновлювальним потенціалом. Відмічено його позитивний вплив на ендокар-

діальний кровотік в зоні ішемії та підвищення рівню сірководню у плазмі мишей та свиней [14]. Встановлено, що позитивний вплив зофеноприлу на судинну функцію при спонтанній гіпертензії обумовлений вивільненням ендогенного сірководню, на відміну від еналаприлу, який не містить тіолової групи [15].

Попередніми нашими дослідженнями встановлено наявність оберненої кореляції Спірмена між показниками BOT та рівнем ендогенного сірководню в тканинах дренажної зони ока (трабекулярна сітка, мережа каналів, яка фільтрує водянисту вологу), сітківці, зоровому нерві та внутрішньоочній рідині у кроликів при АІГ. В свою чергу, щоденне застосування донора сірководню (NaHS) сприяло підвищенню рівня сірководню в тканинах ока та зниженню BOT [16].

Враховуючи властивості інгібітора АПФ зофеноприлу, його потенційну спроможність впливати на механізми формування глаукомного процесу, перед нами постало завдання вивчити в експерименті на моделі захворювання вплив цієї сполуки на функціональні показники ока, які змінюються при глаукомі — динаміку BOT, гідродинаміку та гемодинаміку.

Мета. Дослідити вплив інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту зофеноприлу на динаміку рівня BOT, реографічний коефіцієнт (RQ) та тонографічні показники ока при моделюванні АІГ у кроликів.

Матеріал та методи

Експериментальні дослідження проводилися на 34 кроликах віком старше двох років. Тварини містилися в умовах віварію, отримували їжу та питну воду *ad libitum*. Експеримент був здійснено згідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені III Національним конгресом (Київ, 2007), положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986) та дозволу Комітету з біоетики інституту (протокол №3 від 14.04.21).

У першій групі кроликів (12 тварин) експериментальну глаукому викликали розчином адреналіну (1:1000), 0,1 мл якого вводили у вушну вену через день протягом трьох місяців (всього 40 ін'єкцій) [17].

У другій групі (12 тварин) при моделюванні АІГ тварини отримували *per os* 1 мл водної суспензії зофеноприлу (доза діючої речовини 1 мг/кг ваги) щоденно протягом трьох місяців. Спочатку вводили суспензію зофеноприлу, через 20–30 хвилин вводили адреналін.

Контрольна група тварин (10 кроликів) — інтактні тварини, які не піддавалися ніякому впливу.

Стан очей тварин протягом експерименту оцінювали офтальмоскопічно та біомікроскопічно. Дослідження проведені наприкінці експерименту - через 3 місяці моделювання АІГ. BOT у кроликів вимірювали за допомогою апланатичного тонометра Маклакова з плунжером вагою 7,5 г при місцевій анестезії 0,5% алкаїном.

Гідродинаміку ока вивчали за допомогою електро-тонографа THC-100, а гемодинаміку — реографічним комплексом ReoCom (Україна).

Отримані дані статистично обробляли з використанням статистичного програмного забезпечення JASP Team (2025). JASP (Version 0.95.3) [18], а саме непараметричних методів аналізу критерію Крускала-Уолліса і Манна-Уїтні.

Результати

Дані про динаміку змін BOT у кроликів протягом моделювання АІГ та при застосуванні зофеноприлу представлені в таблиці 1.

Рівень BOT у кроликів в різних експериментальних групах до моделювання, як і коливання цього показника протягом експерименту в контрольній групі, були в межах статистичної похибки.

При моделюванні АІГ у кроликів показник BOT на 30-ту, 60-ту та 90-ту добу статистично значуще підвищився на 28,3%, 34,2% та 46,7% відповідно, по відношенню до вихідних даних. При порівнянні з відповідними даними контрольної групи тварин на кожний строк експерименту слід теж зазначити про наявність вірогідної різниці, а саме: на 30-ту добу зростання на 29,1%, на 60-ту добу — на 42,7% та на 90-ту добу — на 51,7%.

При введенні суспензії зофеноприлу на тлі АІГ у кроликів рівень BOT був підвищений на 30-ту добу до

117,4 % ($p<0,05$), а надалі, тобто на 60-ту та 90-ту добу експерименту, знижувався до 110,1% та 105,4% відносно вихідних даних.

Порівняння даних рівня BOT у тварин групи глаукома+зофеноприл з відповідними даними контрольної групи на кожний строк експерименту свідчить про відсутність статистично значущої різниці. Слід зазначити про статистично значущу різницю при порівнянні даних BOT із застосуванням зофеноприлу на тлі АІГ з відповідними даними групи з моделюванням глаукоми без лікування на 60-ту та 90-ту добу експерименту: на 60-ту добу — на 19,6% ($p<0,05$) та на 90-ту добу — на 29,6% ($p<0,001$).

У кроликів при моделюванні АІГ вивчення гемодинаміки ока тварин показало суттєве зниження очного кровотоку. Реографічний коефіцієнт (RQ) у тварин цієї групи був статистично значуще знижений на 37,0% (табл. 2). Дослідження гідродинаміки внутрішньоочної рідини у кроликів з моделлю глаукоми показало суттєві зміни тонографічних показників: відтік камерної вологи (C) було знижено на 36,8%, продукція камерної вологи (F) зростала на 23,0%, та тонографічний офтальмотонус (P_0) було підвищено на 61,4% відносно контролю (табл. 2).

При застосуванні зофеноприлу на тлі АІГ показники гемодинаміки та гідродинаміки ока тварин суттєво покращилися. Встановлено, що дані реографічного

Таблиця 1. Внутрішньоочний тиск (мм рт. ст.) у кроликів при моделюванні АІГ та при застосуванні інгібітора АПФ зофеноприлу

Групи тварин	Статистичні показники	Строки, доба			
		Вихідні	30	60	90
Контроль (n=20)	M±m	14,6±0,8	15,1±0,7	14,3±0,9	14,7±0,7
	p	-	>0,05	>0,05	>0,05
	%	100,0	103,4	97,9	100,7
	p ₁	-	-	-	-
	% ₁	100,0	100,0	100,0	100,0
Глаукома (n=24)	M±m	15,2±0,9	19,5±1,2	20,4±1,3	22,3±0,9
	p	-	<0,01	<0,01	<0,01
	%	100,0	128,3	134,2	146,7
	p ₁	>0,05	<0,01	<0,01	<0,001
	% ₁	104,1	129,1	142,7	151,7
	p ₂	-	-	-	-
Глаукома+ зофеноприл (n=24)	M±m	14,9±0,7	17,5±0,9	16,4±0,8	15,7±1,2
	p	-	<0,05	>0,05	>0,05
	%	100,0	117,4	110,1	105,4
	p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	% ₁	102,1	115,9	114,7	106,8
	p ₂	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001
	% ₂	98,0	89,7	80,4	70,4

Примітка: n — кількість очей; p — рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до вихідних даних; p₁ — рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до контрольної групи; p₂ — рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи тварин з глаукомою; АІГ — адреналін-індукована глаукома; АПФ — ангіотензин-перетворюючий фермент; M — середнє арифметичне; m — стандартна похибка середнього.

Таблиця 2. Вплив блокатора ангіотензин-перетворюючого ферменту зофеноприлу на реографічний коефіцієнт (RQ) та показники гідродинаміки ока кроликів з АІГ

Групи тварин	Статистичні показники	Досліджувані показники			
		RQ, % ₀₀	Показники гідродинаміки		
			С, мм ³ /(хв)	F, мм ³ /хв	P ₀ , мм рт. ст.
Контроль (n=20)	M±m	2,92±0,21	0,19±0,01	1,52±0,13	9,20±0,46
	p	-	-	-	-
	%	100,0	100,0	100,0	100,0
	p ₁ % ₁	-	-	-	-
Глаукома (n=24)	M±m	1,84±0,15	0,12±0,02	1,87±0,06	14,85±0,92
	p	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001
	%	63,0	63,2	123,0	161,4
	p ₁ % ₁	-	-	-	-
Глаукома+ зофеноприл (n=24)	M±m	2,68±0,23	0,17±0,01	1,42±0,08	11,52±0,78
	p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	%	91,8	89,5	93,4	125,2
	p ₁ % ₁	<0,01	<0,05	<0,001	<0,05
		145,7	141,7	75,9	77,6

Примітка: n — кількість очей; p — рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до контрольної групи; p₁ — рівень вірогідності відмінностей даних по відношенню до групи тварин з глаукомою; АІГ — адреналін-індукована глаукома; АПФ — ангіотензин-перетворюючий фермент; М — середнє арифметичне; m — стандартна похибка середнього; С — відтік камерної вологи; F — продукція камерної вологи; P₀ — тонографічний офтальмотонус; RQ — реографічний коефіцієнт.

коефіцієнту та відтоку камерної вологи в групі з глаукомою при застосуванні інгібітора АПФ наблизилися до даних контрольної групи. В той же час, показник тонографічного офтальмотонусу ще залишався підвищеним на 25,2%, продукція камерної вологи ока залишалася зниженою на 6,6% порівняно з контролем.

Порівнюючи отримані дані при застосуванні зофеноприлу на тлі АІГ з відповідними даними при АІГ, слід вказати, що в цій групі очний кровотік та показники гідродинаміки ока були суттєво поліпшені: реографічний коефіцієнт підвищився на 45,7%, відтік камерної вологи — на 41,7%, продукція камерної вологи була нижче на 24,1%, а тонографічний офтальмотонус знизився на 22,4% відносно АІГ без зофеноприлу.

Таким чином, при моделюванні у кроликів глаукоми застосування протягом експерименту блокатора АПФ зофеноприлу у вигляді суспензії per os сприяло суттєвому зниженню рівня ВОТ майже до контрольних значень, а також суттєвому покращенню очного кровотоку та циркуляції внутрішньоочної рідини.

Обговорення

Причиною попередніх невдач в отриманні позитивного кінцевого результату в медикаментозному лікуванні глаукоми є застосування протягом тривалого часу лише гіпотензивної терапії. Пізніше було встановлено багатофакторну природу глаукомного процесу, при якому порушується мікрооточення гангліозної клітини та її аксона при метаболічних, біомеханічних

проблемах, порушеннях нейроваскулярного зв'язку та ауторегуляції, що призводить до судинної дисфункції при глаукомі [19].

Звісно, що успішна терапія з метою покращення функціональних результатів при глаукомі повинна враховувати як першопричину, включаючи молекулярні механізми патофізіологічних наслідків, порушення ауторегуляції та знижений кровотік, дисфункцію нейроваскулярного зв'язку та гематоенцефалічного бар'єру тощо, так і всі можливі шляхи прогресування та розвитку ускладнень при цьому захворюванні [7, 19].

На теперешній час відомі молекулярні біомаркери прогресування глаукоми, пов'язані з судинною дисфункцією, такі як ендотелін-1, фактор росту судинного ендотелію, матриксні металопротеїнази, оксид азоту та сірководень [8, 16, 20]. Тому їх можна розглядати в якості потенційних мішеней для контролю ефективності фармакотерапії глаукоми.

Зустрічаються експериментальні дослідження, які свідчать, що застосування різних донорів сірководню викликало ефективне зниження рівня ВОТ як у здорових тварин [21], так і при підвищеному офтальмотонусі при експериментальній глаукомі [16].

В наших попередніх дослідженнях було показано, що застосування зофеноприлу суттєво підвищувало рівень газотрансмітера сірководню в дренажній зоні ока та сприяло нормалізації процесу регулювання активності конститутивних NO-синтаз, вмісту ендо-

генних нітрит- та нітрат-іонів (NO^{-3} та NO^{-2}). Тому інгібітор АПФ зофеноприл можна розглядати як потенційний засіб для комплексного консервативного лікування первинної глаукоми [22].

Таким чином, незважаючи на те, що точний механізм дії зофеноприлу на регуляцію динаміки камерної вологи невідомий, фізіологічні ефекти блокатора АПФ зофеноприлу зумовлені його специфічними властивостями як антиоксиданта та протекторною дією на судинну функцію, що пов'язано з вивільненням сірководню.

В нашому експерименті показана можливість нормалізації ВОТ при застосуванні зофеноприлу в умовах АГ. Цілком можливо, що виявлена гіпотензивна дія зофеноприлу зумовлена підвищенням рівня гідроген сульфиду при моделюванні АГ [22], який, в свою чергу, змінював симпатичну нейротрансмісію або пул нейромедiatorів в тканинах переднього відділу ока [23, 24].

В той же час, вплив сірководню на шляхи відтоку може бути пов'язаний з його здатністю впливати на релаксацію гладкої мускулатури та викликати вазодилатацію [25]. Ця активність сірководню визначена дією на АТФ-залежні калієві канали [26].

Відомо, що зофеноприл має протиішемичний ефект через вивільнення сірководню, а також за рахунок підвищення біодоступності оксиду азоту та сірководню і може використовуватися в кардіології для відновлення судинних функцій [14, 27]. В свою чергу, встановлена участь дефіциту сірководню та NO-залежних процесів в патогенезі глаукоми зумовлює доцільність вивчення впливу зофеноприлу на гемодинаміку та гідродинаміку ока тварин при моделюванні глаукоми.

Інгібітори АПФ можуть впливати на рівень ВОТ, діючи на динаміку камерної вологи. Вони можуть знижувати рівні ангіотензину II в камерній волозі, впливаючи таким чином на увеосклеральний відтік і уповільнювати утворення рідини за рахунок регуляції кровотоку в циліарному тілі [13].

Нами експериментально доведена можливість застосування блокатора АПФ зофеноприлу для нормалізації очного кровотоку та циркуляції внутрішньоочної рідини у кроликів з АГ.

Отриманий ефект, що зофеноприл чинить на кровонаповнення хоріоциліарних судин, може бути зумовлений його здатністю посилювати вміст оксиду азоту в плазмі крові та тканинах [14], який відіграє важливу роль в підтримці судинного гомеостазу. Дефіцит оксиду азоту, в свою чергу, являється патогенетичним чинником в розвитку ендотеліальної дисфункції [28].

В свою чергу, позитивний вплив зофеноприлу на показники гідродинаміки ока кроликів при АГ, цілком можливо, теж може бути викликаний обміном оксиду азоту в тканинах ока, зумовлюючи розслаблення трабекулярної сітки та поліпшуючи відтік внутрішньоочної рідини [29].

Таким чином, проведене дослідження на моделі адреналін-індукованої глаукоми у кроликів встановило порушення показників очного кровотоку та гідродинаміки ока на тлі підвищеного офтальмотонуса, тоді як інгібітор АПФ зофеноприл позитивно вплинув на функціональний стан очей, саме на рівень офтальмотонусу, показники очної гідро- та гемодинаміки. Отримані результати потребують подальших досліджень для підтвердження в умовах клініки.

Література

1. **Chan JW, Chan NCY, Sadun AA.** Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain.* 2021;13:21-28. doi: 10.2147/EB.S293765.
2. **Bou Ghanem GO, Wareham LK, Calkins DJ.** Addressing neurodegeneration in glaucoma: Mechanisms, challenges, and treatments. *Prog Retin Eye Res.* 2024;100:101261. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101261.
3. **Nislawati R, Taufik Fadillah Zainal A, Ismail A, Waspodo N, Kasim F, Gunawan A.** Role of hypertension as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6(1):e000798. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000798.
4. **Михейцева ІМ.** Роль тригерних ендотеліальних, нейрональних та інтегративних механізмів у розвитку дизрегуляторного глаукомного процесу і нові підходи патогенетичної терапії первинної глаукоми : автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 14.03.04. Луганськ, 2013: 40 с.
5. **Luo X, Shen YM, Jiang MN, Lou XF, Shen Y.** Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. *J Ophthalmol.* 2015;2015:864871. doi: 10.1155/2015/864871.
6. **Zhang CJ, Jin ZB.** Homeostasis and dyshomeostasis of the retina. *Curr Med.* 2023;2(4). doi.org/10.1007/s44194-023-00021-6.
7. **Alarcon-Martinez L, Shiga Y, Villafranca-Baughman D, Cueva Vargas JL, Vidal Paredes IA, Quintero H, et al.** Neurovascular dysfunction in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101217. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101217.
8. **Wang X, Wang M, Liu H, Mercieca K, Prinz J, Feng Y, et al.** The Association between Vascular Abnormalities and Glaucoma – What Comes First? *Intern J Mol Sciences.* 2023;24(17):13211. doi.org/10.3390/ijms241713211.
9. **Szewczuk A, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP, Zaleska-Żmijewska A.** Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(2):478. doi.org/10.3390/jcm13020478.
10. **Arrigo A, Aragona E, Saladino A, Arrigo D, Fantaguzzi F, Battaglia Parodi M, et al.** Cognitive Dysfunctions in Glaucoma: An Overview of Morpho-Functional Mechanisms and the Impact on Higher-Order Visual Function. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:747050. doi: 10.3389/fnagi.2021.747050.
11. **Zhou W, Sabel BA.** Vascular dysregulation in glaucoma: retinal vasoconstriction and normal neurovascular coupling in altitudinal visual field defects. *EPMA J.* 2023;14(1):87-99. doi: 10.1007/s13167-023-00316-6.
12. **Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, de Hoz R, Matamoros JA, Salobar-García E, Elvira-Hurtado L, et al.** Glaucoma: from pathogenic mechanisms to retinal glial cell

- response to damage. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1354569. doi: 10.3389/fncel.2024.1354569.
13. **Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A.** Many Faces of Renin-angiotensin System – Focus on Eye. *Open Ophthalmol. J.* 2017; 19(11):122-42. doi: 10.2174/1874364101711010122.
 14. **Donnarumma E, Ali MJ, Rushing AM et al.** Zofenopril Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Increasing Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Bioavailability. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5. e003531.
 15. **Bucci M, Vellecco V, Cantalupo A. et al.** Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition. *Cardiovasc. Res.* 2014;102(1):138-47. doi: 10.1093/cvr/cvu026.
 16. **Mikheyeva I, Kolomiichuk S, Siroshantenko T.** The role of changes in the hydrogen sulfide level in eye tissues on the development of experimental glaucoma. *Fiziol. Zh.* 2024; 70(6), 24-30. doi: <https://doi.org/10.15407/fz70.06.024>.
 17. **Михейцева ІН.** Модели глаукомы, преимущества и недостатки. Адреналин-индуцированная глаукома как адекватная модель глаукомного процесса человека. *Офтальмол. журнал.* 2011;3:89–92.
 18. **Wagenmakers E, Kucharský Š, van Doorn J, van den Bergh D.** Accessible and Sustainable Statistics with JASP. 2023. <https://doi.org/10.31234/osf.io/ud2vj>.
 19. **Wareham LK, Calkins DJ.** The Neurovascular Unit in Glaucomatous Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:452. doi: 10.3389/fcell.2020.00452.
 20. **Feng Y, Prokosch V, Liu H.** Current Perspective of Hydrogen Sulfide as a Novel Gaseous Modulator of Oxidative Stress in Glaucoma. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(5):671. doi: 10.3390/antiox10050671.
 21. **Salvi A, Bankhele P, Jamil J et al.** Effect of Hydrogen Sulfide Donors on Intraocular Pressure in Rabbits. 2016;32(6):371-75. doi: 10.1089/jop.2015.0144.
 22. **Mikheyeva IN, Kolomiichuk SG, Siroshantenko TI.** Therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril as a new direction in the treatment of primary glaucoma. In: *The Functioning of Healthcare in EU Countries and Ukraine in Maintaining Sustainable Development* (March 19–20, 2025, Riga, the Republic of Latvia): International scientific conference. Riga, Latvia: Baltija Publishing; 45-8. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-549-5-11>.
 23. **Kulkarni KH, Monjok EM, Zeyssig R et al.** Effect of Hydrogen Sulfide on Sympathetic Neurotransmission and Catecholamine Levels in Isolated Porcine Iris-Ciliary Body. *Neurochem. Res.* 2009; 34: 400-06.
 24. **Shnyder NA, Petrova MM, Popova TE et al.** Prospects for the personalized multimodal therapy approach to pain management via action on NO and NOS. *Molecules.* 2021;26(9). doi:10.3390/molecules26092431.
 25. **Wallace JL, Ferraz JG, Muscara MN.** Hydrogen sulfide: an endogenous mediator of resolution of inflammation and injury. *Antioxid. Redox Signal.* 2012;17(1):58-67. doi: 10.1089/ars.2011.4351.
 26. **Tang G, Wu L, Liang W, Wang R.** Direct stimulation of K(ATP) channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 2005; 68(6):1757-64. doi: 10.1124/mol.105.017467.
 27. **Terzuoli E, Monti M, Vellecco V et al.** Characterization of zofenoprilat as an inducer of functional angiogenesis through increased H2S availability. *Br J Pharmacol.* 2015;172(12):2961–73.
 28. **Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS.** Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
 29. **Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, Madekurozwa M, van Batenburg-Sherwood J, Overby DR, et al.** The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis. *Prog Retin Eye Res.* 2021;83:100922. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100922.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Коломійчук С. Г. – filatovbiochem@ukr.net

Внесок кожного автора в роботу. Михейцева І.М. — розроблення концепції, методології, написання та редагування статті; Храменко Н.І. — проведення досліджень (визначення реографічного коефіцієнту (RQ)), аналіз та інтерпретація даних; Коломійчук С.Г. — проведення досліджень гідродинаміки ока, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Сіроштаненко Т.І. — участь в проведенні досліджень (гідродинаміки ока, визначення внутрішньоочного тиску), аналіз даних; Маяр Алобісі — участь в проведенні досліджень, аналіз. Усі автори прочитали та схвалили остаточний варіант рукопису.

Відмови від відповідальності: висловлені у поданій статті думки є власними поглядами авторів, а не офіційною позицією установи.

Джерела підтримки: Стаття є частиною науково-дослідної роботи за темою «Дослідити роль газотрансмітерів гідроген сульфіда та оксиду азоту в глаукомному процесі та вплив на механізми його розвитку блокатора ангіотензин-перетворюючого ферменту зифеноприлу в умовах моделювання захворювання», (2022–2024 р.р.), держреєстрація № 0122U001487.

Автори заявляють, що під час підготовки цього рукопису не отримували жодних коштів, грантів чи іншої підтримки.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їхню думку стосовно предмету чи матеріалів даного рукопису.

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень: АІГ – адреналін-індукована глаукома; ВОТ – внутрішньоочний тиск; АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент; С – відтік камерної вологи; F – продукція камерної вологи; P₀ – тонографічний офтальмотонус; RQ – реографічний коефіцієнт.

Надійшла 04.06.2025