Vliv ACE inhibitoru zofenoprilu na míru oxidačního stresu v oku u zvířat s experimentálním glaukomem

Mikheytseva Irina, Kolomiichuk Serhii, Siroshtanenko Tatiana, Storozhuk Nataliia, Kuznetsov Maxim, Alobaisi Mayyar

Department of Biochemistry, State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine



Prof. Dr. Irina Mikheytseva

Do redakce doručeno dne: 29. 9. 2025
Přijato k publikaci dne: 5. 11. 2025
Publikováno on-line: 6. 1. 2026

Potvrzujeme, že tento rukopis je originální, nebyl dosud publikován a nikde jinde neprochází schvalovacím procesem k publikování. Tento výzkum byl proveden s využitím vybavení a zdrojů poskytnutých státní institucí „Filatovův institut očních chorob a tkáňové terapie Národní akademie lékařských věd Ukrajiny" v Oděse na Ukrajině. Nebyl financován z žádných dalších externích zdrojů. Autoři prohlašují, že v rámci této práce nedošlo k žádnému střetu zájmů.

Překlad tohoto článku neprošel autorskou korekturou. Originální text v angličtině je dostupný v on-line verzi tohoto čísla časopisu.

Korespondenční adresa:
Head of Biochemistry department, State Institution «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
49/51 Frantsuzkyi Boulevard
65061 Odesa
Ukraine
E-mail: iradocira@gmail.com

SOUHRN

Cíle: Posoudit účinky zofenoprilu na markery oxidačního stresu a aktivitu antioxidačních enzymů v očních tkáních králíků s experimentálně vyvolaným glaukomem.
Materiál a metodika: Experimentální model glaukomu indukovaného adrenalinem (AIG) byl vyvolán u 2–2,5letých králíků. Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) Zofenopril byl podáván perorálně ve formě vodné suspenze (1 mg/kg tělesné hmotnosti) každý den po dobu tří měsíců. Oxidativní stres byl hodnocen měřením hladiny malondialdehydu (MDA) jako markeru peroxidace lipidů (LPO), tvorby hydroxylových a superoxidových radikálů a aktivity antioxidačních enzymů (glutathionperoxidázy (GPx), superoxiddismutázy (SOD) a katalázy (CAT).
Nitrooční tlak (NOT) byl u králíků měřen aplanačním tonometrem v lokální anestézii navozené 0,5% Alcainem. Spektrofotometrická analýza byla provedena na sítnici, zrakovém nervu a tkáních drenážní zóny.
Výsledky: Ve skupině s modelovým AIG bylo pozorováno dynamické zvýšení NOT: o 28,3 % po 30 dnech, o 34,2 % a 46,7 % po 60 a 90 dnech ve srovnání s výchozími údaji. Perorální podání suspenze zofenoprilu během modelování AIG vedlo k mírnějšímu zvýšení NOT: o 17,4 % 30. den ($p < 0,05$) – a poté k postupnému poklesu na 110,1 % a 105,4 % výchozích hodnot 60. a 90. den. 90. den studie vykazovali králíci s AIG významnou aktivaci LPO a zvýšenou hladinu MDA v očních tkáních: o 54,1 % v sítnici, 39,9 % ve zrakovém nervu a 70,1 % v drenážní zóně ve srovnání s kontrolní skupinou (nepoškozená zvířata) ($p < 0,01$). Byla pozorována zvýšená tvorba volných radikálů: hladina hydroxylových radikálů se zvýšila o 71,3 % v sítnici, o 58,9 % ve zrakovém nervu a o 81,8 % v drenážní zóně; hladiny superoxidových radikálů se zvýšily o 78,4 %, 64,4 % a 94,2 %. Aktivita antioxidačních enzymů v sítnici poklesla, hladina GPx pak poklesla o 35,9 %, SOD o 42,4 % a CAT o 30,7 % ve srovnání s kontrolní skupinou.
Podávání zofenoprilu během modelování glaukomu vedlo ke snížení hladiny MDA: o 19,3 % v sítnici, o 16,1 % ve zrakovém nervu a o 28,1 % v drenážní zóně ve srovnání s neléčenou skupinou AIG. Tvorba hydroxylových radikálů také poklesla o 23,0 % v sítnici, 21,9 % ve zrakovém nervu a 23,9 % v drenážní zóně. Hladina superoxidových radikálů se snížila o 20,3 % v sítnici a 24,9 % v drenážní zóně. Naopak aktivita antioxidačních enzymů se v sítnici zvýšila: hladina GPx o 33,6 %, SOD o 26,2 % a CAT o 21,6 % ve srovnání se skupinou s neléčeným AIG.
Závěr: Dlouhodobé systémové podávání zofenoprilu při modelovém glaukomu u králíků účinně zmírnilo oxidační stres a stabilizovalo nitrooční tlak. Zofenopril zabránil progresivnímu nárůstu nitroočního tlaku pozorovanému u neléčených králíků a udržel hodnoty nitroočního tlaku blízko fyziologické úrovni po celou dobu experimentu. Léčba vedla k výraznému snížení akumulace LPO a MDA v sítnici, zrakovém nervu a drenážní zóně, stejně jako ke snížení tvorby hydroxylových a superoxidových radikálů a k výraznému obnovení aktivity antioxidačních enzymů.
Klíčová slova: glaukom, experimentální model, králíci, sítnice, zrakový nerv, tkáně drenážní zóny, ACE inhibitor zofenopril, procesy volných radikálů, oxidační stres, antioxidační enzymy

SUMMARY

Effect of the ACE Inhibitor Zofenopril on the Oxidative Status of the Eye in Animals with Experimental Glaucoma

Aims: To evaluate the effect of zofenopril on oxidative stress markers and antioxidant enzyme activity in ocular tissues of rabbits with experimentally induced glaucoma.
Materials and Methods: An experimental model of adrenaline-induced glaucoma (AIG) was developed in 2–2.5-year-old rabbits. Zofenopril, an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, was administered orally as an aqueous suspension (1 mg/kg body weight) daily for three months. Oxidative stress was assessed by measuring malondialdehyde (MDA) levels as a marker of lipid peroxidation (LPO), hydroxyl and superoxide radical generation, and the activity of antioxidant enzymes (glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT)).
Intraocular pressure (IOP) in rabbits was measured using an applanation tonometer under local anesthesia with 0.5% Alcaine. Spectrophotometric analysis was performed on the retina, optic nerve, and drainage zone tissues.

proLékaře.cz | 12.11.2026

Results: In the AIG modeling group, a dynamic increase in IOP was observed: by 28.3% after 30 days, by 34.2% and 46.7% after 60 and 90 days, respectively, compared to baseline data. Oral administration of zofenopril suspension during AIG modeling resulted in a milder elevation of IOP – by 17.4% on day 30 ($p < 0.05$) – followed by a gradual decline to 110.1% and 105.4% of baseline values on days 60 and 90, respectively. On day 90 of the study, rabbits with AIG exhibited significant activation of LPO and elevated MDA levels in ocular tissues: by 54.1% in the retina, 39.9% in the optic nerve, and 70.1% in the drainage zone, compared to controls (intact animals) ($p < 0.01$). Enhanced free radical generation was observed: hydroxyl radical levels increased by 71.3% in the retina, 58.9% in the optic nerve, and 81.8% in the drainage zone; superoxide radical levels increased by 78.4%, 64.4%, and 94.2%, respectively. Antioxidant enzyme activity declined in the retina, with GPx decreasing by 35.9%, SOD by 42.4%, and CAT by 30.7%, compared to the controls.

Zofenopril administration during glaucoma modeling resulted in reduced MDA levels: by 19.3% in the retina, 16.1% in the optic nerve, and 28.1% in the drainage zone, compared to the untreated AIG group. Hydroxyl radical generation also decreased by 23.0% in the retina, 21.9% in the optic nerve, and 23.9% in the drainage zone. Superoxide radical levels were reduced by 20.3% in the retina and 24.9% in the drainage zone. In contrast, antioxidant enzyme activity increased in the retina: GPx rose by 33.6%, SOD by 26.2%, and CAT by 21.6%, compared to the untreated AIG group.

Conclusion: Prolonged systemic administration of zofenopril in a rabbit model of glaucoma effectively attenuated oxidative stress and stabilized intraocular pressure. Zofenopril prevented a progressive rise in IOP observed in untreated animals, maintaining IOP values close to physiological levels throughout the experiment. The treatment resulted in a marked decrease in LPO and MDA accumulation within the retina, optic nerve, and drainage zone, along with reduced generation of hydroxyl and superoxide radicals and a significant restoration of antioxidant enzyme activity.

Key words: glaucoma, experimental model, rabbits, retina, optic nerve, drainage zone tissues, ACE inhibitor zofenopril, free radical processes, oxidative stress, antioxidant enzymes

Čes. a slov. Oftal., 82, 2026, No. 4, p. 205–212

ÚVOD

Glaukom je jednou z hlavních příčin slepoty na celém světě; dochází při něm k postupnému poškození zrakového nervu a ztrátě gangliových buněk sítnice. Oxidativní stres a vaskulární dysfunkce hrají v patogenezi a progresi tohoto onemocnění klíčovou roli. Moderní oftalmologie pokračuje ve výzkumu farmakologických léčebných postupů zaměřených na patogenní mechanismy glaukomu.

Navzdory pokrokům v poznávání molekulárních a fyziologických základů glaukomu a vývoji nových terapií představuje léčba a prevence komplikací spojených s tímto onemocněním nadále velkou výzvu [1].

Renin-angiotensinový systém (RAS) hraje klíčovou roli v regulaci systémového krevního tlaku i při homeostáze tekutin a elektrolytů. Kromě systémového RAS byly v různých orgánech identifikovány také lokální RAS regulující rovnováhu tekutin v každém z nich. Oko má také svůj vlastní lokální RAS, který se nachází ve strukturách podílejících se na dynamice komorové vody [2]. Oční RAS proto představuje z hlediska farmakologie slibný cíl pro vývoj nových terapií léčby glaukomu.

Některé studie naznačují, že léky působící na renin-angiotensinový systém – jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) – by se mohly stát novou třídou léků proti glaukomu. Tyto léky mohou snižovat nitrooční tlak (NOT) modulací dynamiky komorové vody. Konkrétně se předpokládá, že snižují hladinu Ang II v komorové vodě, čímž zvyšují uveosklerální odtok a snižují produkci komorové vody díky nižší perfuzi řasnatého tělíska [3]. Několik studií na zvířatech tyto hypotézy podporuje a dokazuje významné účinky na snížení NOT trvající více než čtyři hodiny po podání enalaprilu, fosinoprilu a ramiprilu v modelech akutní a chronické oční hypertenze [4].

Mezi ACE inhibitory vyniká zofenopril svými jedinečnými antioxidačními a vazodilatačními účinky [5], které jsou připisovány přítomnosti dvou sulfhydrylových (thiolových) skupin v jeho molekulární struktuře. Klinické studie na pacientech s arteriální hypertenzí a ischemií myokardu ukázaly, že zofenopril zlepšuje schopnost cévního endotelu indukovat rozšíření cév, zvyšuje aktivitu antioxidačních enzymů jako je superoxiddismutáza a glutathionperoxidáza, a snižuje hladinu produktů peroxidace lipidů [6].

Oxidativní stres je u glaukomu považován za kritický patogenní faktor [7]. Farmakologické látky kombinující vazodilatační účinky s modulací dynamiky nitrooční tekutiny a antioxidačními vlastnostmi proto mohou přestavovat účinnou terapii. Za jeden z těchto slibných prostředků je považován i zofenopril.

Cílem této studie bylo zkoumat oxidační a antioxidační markery v cílových očních tkáních králíků s experimentálně vyvolaným glaukomem, kterým byl podáván ACE inhibitor zofenopril.

MATERIÁLY A METODY

Experimentální studie byly prováděny na králících ve věku 2 až 2,5 roku. Všechny postupy probíhaly v souladu s Evropskou úmluvou o ochraně obratlovců používaných pro experimentální a jiné vědecké účely (Štrasburk, 1986) a ukrajinským zákonem „O ochraně zvířat před týráním" (č. 1759-VI ze dne 15. 12. 2009). Místní bioetická komise institutu (protokol č. 1 ze dne 3. 7. 2025) studii schválila jako etickou. Tento vědecký výzkum nevyžaduje informovaný souhlas.

Adrenalinem indukovaný glaukom (AIG) byl modelován intravenózním podáváním 0,1 ml roztoku adrenalinu (farmaceutická společnost „Zdorovye" LLC, obsah účinné látky 1,80 mg/ml) [8] každý druhý den po dobu tří měsíců (celkem 40 injekcí) [9,10]. Zofenopril (Zocardis, vyráběný společností Menarini, Itálie, s 30,0 mg účinné látky zofenoprilu) byl podáván perorálně v podobě 1 ml vodné suspenze v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně po dobu tří měsíců. Byl podáván 20–30 minut před každou injekcí adrenalinu.

NOT byl u králíků měřen pomocí aplanačního tonometru v lokální anestézii navozené 0,5% Alcainem.

Experiment byl na zvířatech ukončen pod hlubokou anestézií (1 ml 10% roztoku thiopentalu sodného na kg

proLékaře.cz | 12.11.2026

Tabulka 1. Nitrooční tlak u králíků s AIG pod vlivem blokátoru angiotensin konvertujícího enzymu zofenoprilu (v mm Hg)

Zvířecí skupiny	Statistické indikátory	Čas expozice, dny			
		Input data	30	60	90
Kontrolní skupina (n = 10)	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
Glaukom (n = 12)	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	-	-	-	-
	$\%_2$	100,0	100,0	100,0	100,0
Glaukom + Zofenopril (n = 14)	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

n – počet očí, p – úroveň významnosti rozdílů v datech ve vztahu k výchozím datům, p_1 – úroveň významnosti rozdílů v datech ve vztahu ke kontrolní skupině, p_2 – úroveň významnosti rozdílů v datech ve vztahu ke skupině zvířat s glaukomem, IOP – nitrooční tlak, AIG – adrenalin-indukovaný glaukom

tělesné hmotnosti) pomocí metody vzduchové embolie. Enukleace očních bulv proběhla při teplotě 0 °C až 5 °C. Pro biochemické studie byly k přípravě homogenátu s 0,9% roztokem chloridu sodného v poměru 1:9 (w:v) použity tkáně z oblasti oční drenáže, sítnice a zrakového nervu. Výsledné extrakty byly odstředěny při teplotě 5 °C po dobu 10 minut při 10 000 ot/min a k analýze byl použit supernatant.

Oxidační stres očních tkání byl hodnocen měřením prooxidačních a antioxidačních markerů. Prooxidační indikátory představovala hladina hydroxylových [11] a superoxidových radikálů [12] a koncentrace malondialdehydu (MDA) [13].

Princip stanovení MDA spočívá v reakci malondialdehydu s kyselinou 2-thiobarbiturovou (TBA) za kyselých podmínek při teplotě 100 °C, která vede k tvorbě barevného trimethinového komplexu s maximální absorpcí při 532 nm. Koncentrace MDA byla vyjádřena v nmol/g tkáně.

Enzymatická složka antioxidačního obranného systému byla hodnocena spektrofotometricky. Aktivita GPx byla zjištěna sledováním rychlosti tvorby oxidovaného glutathionu v přítomnosti NADPH-dependentního enzymu glutathion reduktázy; byl přitom zaznamenán pokles optické hustoty v důsledku oxidace NADPH při 340 nm. Aktivita GPx byla vyjádřena v µkat/g tkáně.

Aktivita SOD byla hodnocena měřením stupně inhibice redukce nitrotetrazoliové modři (NBT) superoxidovými radikály. Tato metoda je založena na schopnosti enzymu inhibovat tvorbu barviva formazanu, které vzniká redukcí NBT superoxidovými radikály. Aktivita SOD byla vyjádřena v arbitrárních jednotkách na gram tkáně.

Aktivita CAT byla stanovena na základě schopnosti peroxidu vodíku tvořit stabilní barevný komplex s molybdenovými solemi. Absorbance výsledného komplexu peroxidu vodíku a molybdenanu byla měřena při 410 nm. Enzymová aktivita byla vyjádřena v µkat/g tkáně.

Získané údaje o nitroočním tlaku u zvířat byly statisticky zpracovány neparametrickými analytickými metodami, konkrétně Kruskal-Wallisovým a Mann-Whitneyovým testem. Biochemické parametry byly analyzovány parametrickým Studentovým t-testem. Významnost všech metod byla stanovena na hodnotu $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Ve skupině s modelováním AIG bylo pozorováno dynamické zvýšení NOT (Tabulka 1): o 28,3 % po 30 dnech, o 34,2 % a 46,7 % po 60 a 90 dnech ve srovnání s výchozími údaji. Perorální podávání suspenze zofenoprilu během modelování AIG vedlo k mírnějšímu zvýšení NOT– o 17,4 % 30. den ($p < 0,05$) – následovanému postupným poklesem na 110,1 % a 105,4 % výchozích hodnot 60. a 90. den. Ve srovnání s kontrolní skupinou nebyly tyto rozdíly v žádném časovém bodě statisticky významné. Ve skupině léčené zofenoprilem však bylo ve srovnání s neléčenými zvířaty s AIG pozorováno významné snížení NOT – o 19,6 % 60. den ($p < 0,05$) a o 29,6 % 90. den ($p < 0,001$).

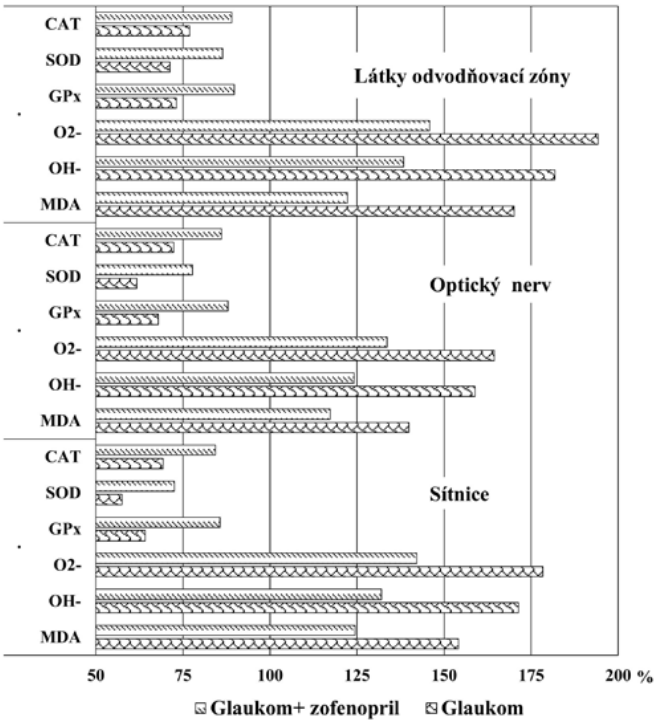
První fáze studie zahrnovala měření MDA, konečného produktu peroxidace lipidů, v očních tkáních králíků ve všech experimentálních skupinách: kontrolní, AIG (adrenalinem indukovaný glaukom) a AIG léčeným zofenoprilem (Tabulka 2).

proLékaře.cz | 12.11.2026

Tabulka 2. Ukazatelé oxidačního stresu v očních tkáních králíků s AIG a s použitím ACE inhibitoru zofenoprilu

Biochemické indikátory	Tkáně	Experimentální stavy		
		Kontroly (n = 10)	Glaukom (n = 12)	Glaukom + Zofenopril (n = 14)
Gpx (μkcat/g tissue)	Sítnice	514,52 ±37,28	329,56 ±23,64*	440,37 ±33,24
	Optický nerv	413,82 ±32,14	280,98 ±16,82*	363,59 ±26,42
	Tkáně drenážní zóny	321,12 ±21,98	234,76 ±16,78*	288,29 ±18,54
SOD (units/g tissue)	Sítnice	39,26 ±2,14	22,57 ±1,25*	28,49 ±1,38*
	Optický nerv	32,19 ±2,16	19,89 ±1,14*	25,04 ±1,62*
	Tkáně drenážní zóny	23,48 ±1,24	16,74 ±1,25*	20,29 ±1,15
CAT (μkcat/g tissue)	Sítnice	48,57 ±3,29	33,68 ±2,23*	40,94 ±2,65
	Optický nerv	39,52 ±2,60	28,61 ±1,58*	34,0 ±2,40
	Tkáně drenážní zóny	26,85 ±1,64	20,64 ±1,15*	23,90 ±1,36
MDA (nmol/g tissue)	Sítnice	858,14 ±65,42	1322,34 ±90,26*	1067,52 ±82,13
	Optický nerv	638,26 ±47,14	892,73 ±65,37*	748,67 ±46,16
	Tkáně drenážní zóny	380,12 ±23,80	646,73 ±42,24*	465,02 ±34,27
OH^- (absorbance units/hr/ mg protein)	Sítnice	132,17 ±10,56	226,40 ±19,56*	174,42 ±14,92*
	Optický nerv	114,08 ±8,72	181,28 ±15,34*	141,63 ±11,07
	Tkáně drenážní zóny	123,74 ±9,82	224,95 ±20,42*	171,29 ±14,30*
O_2^- (absorbance units/hr/ mg protein)	Sítnice	2,18 ±0,20	3,89 ±0,28*	3,10 ±0,24*
	Optický nerv	1,49 ±0,12	2,45 ±0,20*	1,99 ±0,16*
	Tkáně drenážní zóny	1,90 ±0,16	3,69 ±0,32*	2,77 ±0,22*

Gpx – glutathionperoxidáza, SOD – superoxiddismutáza, CAT – kataláza, MDA – malondialdehyd, OH^- – hydroxid ion, O^{2-} – superoxid anion
AIG – adrenalin-indukovaný glaukom, ACE – angiotensin konvertující enzym
**p-hodnota < 0,05*



Graf 1. Relativní změny oxidačního stavu (% kontroly) tkání králičího oka po podání AIG a po podání ACE inhibitoru zofenoprilu
Gpx – glutathionperoxidáza, SOD – superoxiddismutáza, CAT – kataláza, MDA – malondialdehyd, OH^- – hydroxid ion, O^{2-} – superoxid anion, ACE – angiotensin konvertující enzym, AIG – adrenalin-indukovaný glaukom

Ve skupině s AIG hladina MDA ve srovnání s kontrolní skupinou významně zvýšené ve všech zkoumaných očních tkáních. Konkrétně se obsah MDA zvýšil o 54,1 % v sítnici, o 39,9 % ve zrakovém nervu a o 70,1 % v tkáních drenážní zóny.

Podávání zofenoprilu během modelování AIG vedlo ke snížení hladiny MDA ve všech studovaných tkáních. Ve srovnání s kontrolní skupinou byla hladina MDA ve skupině léčené zofenoprilem 124,4 % v sítnici, 117,3 % v zrakovém nervu a 122,3 % v drenážní zóně. Ve srovnání s neléčenými zvířaty s AIG vykazovala skupina léčená zofenoprilem snížení hladina MDA o 19,3 % v sítnici, 16,1 % v zrakovém nervu a 28,1 % v drenážní zóně (Graf 1).

Výsledky dalších markerů oxidačního stresu – konkrétně hladiny superoxidů a hydroxylových radikálů v oční drenážní zóně, sítnici a zrakovém nervu zvířat s AIG léčených zofenoprilem – jsou uvedeny v Tabulce 2 a Grafu 1.

Tvorba hydroxylových radikálů byla 90. den modelování AIG výrazně zvýšená: o 71,3 % v sítnici, o 58,9 % ve zrakovém nervu a o 81,8 % v drenážní zóně ve srovnání s kontrolní skupinou. Léčba zofenoprilem vedla k výraznému snížení tvorby hydroxylových radikálů.

Léčba zofenoprilem vedla ke snížení hladiny hydroxylových radikálů v sítnici, zrakovém nervu a drenážní zóně ve srovnání se skupinou s neléčeným glaukomem. Hodnoty v léčené skupině však zůstaly vyšší než v kontrolní skupině, což naznačuje částečnou kompenzaci oxidačního stresu.

proLékaře.cz | 12.11.2026

Podávání zofenoprilu během modelování AIG vedlo ke snížení tvorby hydroxylových radikálů na 132,0 % v sítnici ($p < 0,05$), 124,1 % ve zrakovém nervu ($p > 0,05$) a 138,4 % v tkáních drenážní zóny ($p < 0,05$) ve srovnání s kontrolní skupinou. Ve srovnání se skupinou s neléčeným glaukomem se tvorba hydroxylových radikálů snížila o 23,0 % v sítnici, 21,9 % ve zrakovém nervu a 23,9 % v tkáních drenážní zóny.

Experiment také hodnotil tvorbu superoxidových radikálů v očních tkáních králíků za různých podmínek. Kontrolní skupina vykazovala základní hladiny radikálů, zatímco u skupiny s glaukomem bylo pozorováno jejich výrazné zvýšení, což ukazuje na zvýšený oxidační stres. Konkrétně se hladiny superoxidových radikálů zvýšily na 178,4 % v sítnici, 164,4 % ve zrakovém nervu a 194,2 % v drenážní zóně ve srovnání s kontrolní skupinou.

Léčba zofenoprilem vedla k podstatnému snížení tvorby superoxidových radikálů ve všech zkoumaných tkáních. V sítnici se hladina snížila na 142,2 %, ve zrakovém nervu na 133,6 % a v drenážní zóně na 145,8 % ve srovnání s kontrolní skupinou. Tvorba superoxidových radikálů tedy sice zůstala během léčby zofenoprilem v modelu AIG zvýšená, bylo však zaznamenáno statisticky významné snížení ve srovnání se zvířaty s neléčeným glaukomem: o 20,3 % v sítnici a o 24,9 % v drenážní zóně. Ve zrakovém nervu dosáhlo snížení o 18,8 %, ale vzhledem k širšímu rozmezí hodnot výsledek nebyl statisticky významný ($p > 0,05$).

Drenážní zóna vykazovala za všech experimentálních podmínek trvale nejvyšší úroveň tvorby radikálů, což naznačuje vysokou citlivost této části oka na oxidační stres.

Zvýšení hladiny MDA potvrzuje aktivaci procesů peroxidace lipidů v očních tkáních za přítomnosti AIG, což je uznávaný mechanismus přispívající k patogenezi primárního glaukomu. Degradace peroxynitritu volnými radikály vede k akumulaci hydroxylových radikálů. Je také známo, že tvorba superoxidových radikálů v těle je spojena s aktivací xanthinoxidázy, NADPH oxidázy a lipidových cyklooxygenázových a lipoxygenázových drah.

Stav antioxidačních enzymů v očních tkáních králíků s experimentálním glaukomem léčených zofenoprilem se změnil následovně: (Tabulka 2).

V 90. dni modelování AIG vykazovala aktivita antioxidačních enzymů v tkáni sítnice významný pokles: aktivita glutathionperoxidázy poklesla ve srovnání s kontrolní skupinou o 35,9 %, superoxiddismutázy o 42,4 % a katalázy o 30,7 %.

Podobně byla aktivita antioxidačních enzymů v zrakovém nervu významně snížena u králíků s AIG: GPx o 32,1 %, SOD o 38,2 % a CAT o 27,6 % ve srovnání s kontrolní skupinou.

V tkáních drenážní zóny vedlo AIG také k významnému poklesu antioxidační aktivity: GPx o 26,9 %, SOD o 28,7 % a CAT o 23,1 %.

Srovnávací analýza enzymatické aktivity v různých tkáních odhalila výraznější změny v nervových strukturách – sítnici a zrakovém nervu – než v drenážní zóně, což poukazuje na vyšší náchylnost nervové tkáně k oxidačnímu poškození v přítomnosti glaukomu.

Podávání zofenoprilu během modelování AIG vedlo k významnému zlepšení enzymatické složky antioxidačního obranného systému oka. V sítnici bylo pozorováno statisticky významné zvýšení enzymatické aktivity: GPx o 33,6 %, SOD o 26,2 % a CAT o 21,6 % ve srovnání s neléčenými zvířaty s AIG. Ve zrakovém nervu se aktivita GPx zvýšila o 29,4 %, SOD o 25,9 % a CAT o 18,9 % ($p > 0,05$). V drenážní zóně se zvýšila o 22,8 %, 21,2 % a 15,8 % ($p > 0,05$) ve srovnání s neléčenými zvířaty s AIG (Graf 1).

Tyto výsledky potvrzují, že AIG vyvolává oxidační stres a reaktivní složky tohoto procesu negativně ovlivňují sítnici, zrakový nerv a tkáně drenážní zóny pokusných zvířat. Léčba zofenoprilem snížila markery oxidačního stresu, což naznačuje zpomalení progrese glaukomu.

DISKUZE

Adrenalinem indukovaný glaukom reprodukuje chronický glaukomatózní proces způsobený aktivací β-adrenergních receptorů a zvýšeným přílivem cAMP a Ca^{2+}, což následně vede k postupnému narušení hydrodynamiky: po krátkém zvýšení produkce a odtoku nitrooční tekutiny začne převládat deficit odtoku, dochází k retenci a trvalé zvýšení nitroočního tlaku. Souběžně nastávají také vaskulární a ischemické změny spojené s endoteliální dysfunkcí a oxidačním stresem, které zhoršují poškození neurosenzorických struktur. Morfologicky se to projevuje poškozením drenážního systému, ztenčením vrstvy nervových vláken, odumíráním gangliových buněk a progresivním vyhloubením optického disku – změnami identickými s primárním glaukomem s otevřeným úhlem. Díky chronickému průběhu, vysoké reprodukovatelnosti a kontrolovatelnosti umožňuje indukce AIG sledovat celou sekvenci „spouštěč → hemodynamické/metabolické změny → neurodegenerace“ a správně testovat patogenetické přístupy (β-blokáda, omezení přehlcení Ca^{2+}, antioxidační a vaskulární metody). Díky kombinace těchto faktorů je AIG adekvátním modelem glaukomu nejvhodnějším pro experimenty [8].

Naše studie prokázala, že králíci s AIG vykazují výrazný oxidační stres, o čemž svědčí zvýšená peroxidace lipidů v cílových očních tkáních, zvýšená hladina MDA, intenzivnější tvorba volných radikálů a snížená aktivita antioxidačních enzymů – GPx, SOD a CAT. Tyto nálezy svědčí o narušení rovnováhy mezi prooxidačními a antioxidačními systémy, což je klíčový mechanismus v progresi neurodegenerativních změn v očních tkáních postižených glaukomem [14].

Podávání zofenoprilu vedlo k podstatnému snížení hladiny MDA v sítnici, zrakovém nervu a drenážní zóně a současně k normalizaci aktivity antioxidačních enzymů. Tyto účinky dokazují schopnost zofenoprilu zmírňovat oxidační stres tím, že se zaměřuje na několik klíčových patogenních mechanismů glaukomu. Zejména zvýšená aktivita GPx, SOD a CAT naznačuje obnovení antioxidační obrany, která může inhibovat peroxidaci lipidů a snižovat poškození buněčných membrán.

proLékaře.cz | 12.11.2026

Primární glaukom je multifaktoriální onemocnění charakterizované progresivní degenerací zrakového nervu a atrofií gangliových buněk sítnice. Za primární rizikové faktory jsou považovány porucha hydrodynamiky oka a zvýšený nitrooční tlak. Mezi základními patofyziologickými mechanismy hraje klíčovou roli oxidační stres, který významně přispívá ke vzniku a progresi onemocnění [1,14,15].

Oxidativní stres u glaukomu vede k poškození trabekulární sítě, narušení odtoku komorové vody, zvýšení nitroočního tlaku a mitochondriální dysfunkci v gangliových buňkách sítnice, což nakonec způsobí apoptózu a narušení axonálního transportu [15,16].

ACE inhibitory obsahující síru hrají klíčovou roli v léčbě arteriální hypertenze díky své schopnosti modulovat RAS a podporovat vazodilataci. Zvyšují produkci oxidu dusnatého (NO) endoteliálními buňkami, který spolu s prostaglandiny potlačuje syntézu silného vazokonstriktoru endotelinu-1 (ET-1) [17].

Studie na zvířatech prokázaly, že ACE inhibitory, jako je enalapril, fosinopril a ramipril, mohou snižovat nitrooční tlak pomocí zvýšení uveosklerálního odtoku a snížení produkce komorové vody prostřednictvím modulace průtoku krve řasnatým tělískem. Snižují také hladinu angiotenzinu II v komorové vodě, čímž podporují vazodilataci prostřednictvím zvýšené produkce endoteliálního NO. Dysregulace modulátorů vaskulárního tonusu (ET-1 a NO) koreluje se změnami NOT [18]. Zofenopril se jeví jako obzvlášť vhodný díky své molekulární struktuře obsahující thiol. Bylo prokázáno, že zvyšuje hladiny metabolitů sirovodíku (H_2S), které mají vazodilatační účinky a zlepšují cévní funkci – tyto účinky nebyly pozorovány u ACE inhibitorů bez thiolu, jako je enalapril. Několik studií potvrdilo, že podávání zofenoprilu zvýšilo hladiny metabolitů H_2S v plazmě u myší i prasat [19,20].

Náš výzkum prokázal, že zofenopril snižuje nitrooční tlak u králíků s glaukomem a jedním z mechanismů tohoto působení je jeho vliv na rovnováhu mezi prooxidačními a antioxidačními látkami.

Z našeho pohledu představuje zofenopril nejslibnější ACE inhibitor pro zkoumání terapeutických účinků na primární glaukom, a to díky kombinaci vazodilatačních a antioxidačních účinků zprostředkovaných jeho jedinečnou thiolovou skupinou. Zofenopril snižuje oxidační stres, což dokazuje zvýšená aktivita antioxidačních enzymů, jako je superoxiddismutáza a glutathionperoxidáza. Snižuje také hladiny produktů peroxidace lipidů. Kromě toho zofenopril slouží jako donor sirovodíku (H_2S), což dále zvyšuje jeho antioxidační a vazodilatační účinky.

Díky tomuto farmakologickému profilu zofenopril účinně snižuje oxidační stres, který hraje klíčovou roli v progresi glaukomu a dalších neurodegenerativních onemocnění oka [21,22].

Renin-angiotensinový systém je zodpovědný za regulaci krevního tlaku a udržování homeostázy tekutin a elektrolytů. Kromě systémového RAS existují i lokální RAS v různých orgánech, včetně oka, kde přispívají k regulaci dynamiky nitrooční tekutiny [2]. Díky tomu může být oční RAS potenciálním terapeutickým cílem pro vývoj nových léků proti glaukomu. Několik studií naznačuje, že léky modulující RAS, zejména inhibitory ACE, se mohou v budoucnu stát vhodnými prostředky pro léčbu glaukomu [23].

ACE inhibitory mohou snižovat nitrooční tlak modulací dynamiky komorové vody. Snižují hladinu Ang II v komorové vodě, čímž zvyšují uveosklerální odtok a snižují produkci komorové vody díky zmírnění prokrvení řasnatého tělíska [4,24].

Inhibicí degradace bradykininu podporují ACE inhibitory také vazodilataci, protože zvyšují syntézu oxidu dusnatého v endoteliálních buňkách. Spolu s prostaglandiny působí NO jako vazodilatátor a potlačuje produkci endotelinu-1 (ET-1), což je silný vazokonstriktor [25].

Studie Bucciho a kol. uvádí, že zofenopril zlepšil cévní funkci u spontánně hypertenzních krys prostřednictvím mechanismů spojených s uvolňováním H_2S [20]. Naproti tomu enalapril, který neobsahuje thiolovou skupinu, nevykazoval ve stejné studii podobné přínosy pro cévy.

Metabolity zofenoprilu působí jako donory H_2S a uvolňují tuto molekulu do roztoku. Zofenopril navíc zvyšuje aktivitu endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS), čímž podporuje syntézu fyziologických hladin NO. Toto léčivo tedy představuje dvojitý donor H_2S a NO, což přispívá k jeho vazodilatační účinnosti.

Kromě těchto farmakologických účinků vykazuje zofenopril významnou antioxidační aktivitu, především díky přítomnosti dvou sulfhydrylových skupin ve své molekulární struktuře. Klinické studie u pacientů s arteriální hypertenzí a ischemií myokardu prokázaly, že zofenopril zvyšuje endoteliální vazodilataci i aktivitu antioxidačních enzymů [8].

Jak už bylo prokázáno, endoteliální dysfunkce – charakterizovaná nerovnováhou v signalizaci ET-1 a NO, narušenou oxidačně-antioxidační homeostázou a možnou dysregulací produkce H_2S – je patogenním základem glaukomatózní neurodegenerace [23].

Vliv oxidačního stresu na vývoj a progresi glaukomového procesu byl podrobně prozkoumán [13,14,15]. Podle stávající metabolické teorie patogeneze primárního glaukomu s otevřeným úhlem (PGOÚ) je jedním z klíčových mechanismů glaukomové optické neuropatie (GON) aktivace procesů volných radikálů v buněčných membránách. Za fyziologických podmínek dochází k oxidačním reakcím volných radikálů nepřetržitě na kontrolované úrovni. Za patologických podmínek však jejich aktivace vede ke hromadění reaktivních forem kyslíku (ROS) v očních tkáních a biologických tekutinách. Studie Koreliny [26] prokázala, že intenzifikace peroxidace lipidů a oxidačního stresu hraje v experimentálním modelu glaukomu klíčovou roli.

Reaktivní formy kyslíku způsobují strukturální poškození mitochondrií, podporují příliv vápníku do gangliových buněk sítnice (GBS) a spouštějí apoptotické procesy [27,28]. Zvýšený oxidační stres také přispívá ke zvýšení koncentrace glutamátu – vysoce toxického excitačního neurotransmiteru v sítnici a centrálním nervovém systému – čímž vyvolává neuronální excitotoxicitu a urychluje

proLékaře.cz | 12.11.2026

apoptózu GBS [29,30]. Salt a Cordeiro [29] prokázali, že glutamátová excitotoxicita přestavuje klíčový mechanismus ztráty neuronů u glaukomu, zatímco Goyal et al. [30] potvrdili zvýšené markery oxidačního stresu v komorové vodě pacientů s primárním glaukomem s otevřeným úhlem i primárním glaukomem s uzavřeným úhlem.

Experimentální studie Koreliny [31] využívající model glaukomu vyvolaného adrenalinem tyto závěry také potvrzují. Intravenózní podání adrenalinu laboratorním zvířatům vedlo k atrofii vrstvy gangliových buněk sítnice a ztenčení vrstvy nervových vláken. Během 100denního experimentálního období dosáhla ztráta GBS 47,3 %, zatímco míra apoptózy se ve srovnání se zvířaty v kontrolní skupině zvýšila přibližně 100krát.

Adrenalin je známý jako „stresový hormon"; chronický psychický stres byl přitom identifikován jako významný spouštěč rozvoje glaukomu. Existují studie, které prokazují, že úzkost také přispívá ke zhoršení glaukomu. Rezapour et al. [32] uvádí, že pacienti s glaukomem často vykazují komorbidní úzkost a depresi, což naznačuje souvislost mezi psychickým stresem a progresí onemocnění. Mendez-Ulrich et al. [33] také prokázali, že úzkost související s nitroočním tlakem může ovlivnit diagnostickou přesnost glaukomu, zatímco Otori et al. [34] hodnotili kvalitu života pacientů s glaukomem pomocí dotazníku State-Trait Anxiety Inventory a potvrdili, že emoční stres úzce souvisí se zhoršením onemocnění. Trvalý stres zvyšuje produkci ROS a také potlačuje aktivitu endogenních antioxidačních obranných systémů, což způsobuje stav známý jako metabolický stresový syndrom [30,35]. Tato nerovnováha mezi oxidačními a antioxidačními procesy hraje ústřední roli v progresi glaukomatózní optické neuropatie.

Z výše uvedených důvodů je důkladné zkoumání těchto patogenních mechanismů a farmakologických intervencí zaměřených na ně relevantním a zásadním výzkumným cílem v oftalmologii. Naše výsledky prokazují účinnost zofenoprilu jako neuroprotektivního činidla, které moduluje klíčové mechanismy v glaukomatickém procesu. Jeho antioxidační účinky mohou hrát klíčovou roli v prevenci poškození sítnice a zrakového nervu, což je nezbytné pro zachování zrakové funkce u pacientů s glaukomem.

Tyto výsledky dokazují, že jsou potřeba další studie hodnotící klinický potenciál zofenoprilu a jeho dlouhodobé účinky na strukturální a funkční změny v oku postiženém glaukomem.

ZÁVĚR

V modelu glaukomu bylo pozorováno výrazné zvýšení markerů oxidačního stresu, zejména MDA, hydroxylových a superoxidových radikálů v sítnici, zrakovém nervu a oční drenážní zóně. Podávání ACE inhibitoru zofenoprilu vedlo ke snížení těchto markerů ve srovnání se zvířaty s neléčeným AIG, ačkoliv hodnoty zůstaly nad hodnotami kontrolní skupiny. Bylo zaznamenáno snížení tvorby volných radikálů: superoxidových radikálů o 20,3 % v sítnici a o 24,9 % v drenážní zóně; hydroxylových radikálů o 23 % v sítnici, o 21,9 % ve zrakovém nervu a o 23,9 % v drenážní zóně.

Antioxidační aktivita v očních tkáních za přítomnosti glaukomu se výrazně snížila, zejména aktivita glutathionperoxidázy, superoxiddismutázy a katalázy. Léčba zofenoprilem přispěla k normalizaci těchto hodnot, zejména v sítnici a zrakovém nervu. V sítnici se aktivita glutathionperoxidázy zvýšila o 33,6 %, superoxiddismutázy o 26,2 % a katalázy o 21,6 %. Ve zrakovém nervu se aktivita glutathionperoxidázy zvýšila o 29,4 %, superoxiddismutázy o 25,9 % a katalázy o 18,9 % ve srovnání se zvířaty s neléčeným AIG. Tyto údaje naznačují významné obnovení enzymatické složky antioxidačního obranného systému v očích pokusných zvířat s glaukomem po podání zofenoprilu.

Tato studie prokázala, že zofenopril účinně zmírňuje oxidační stres u experimentálního glaukomu díky zvýšení aktivity antioxidačních enzymů a snížení zátěže očních tkání cytotoxickými volnými radikály a prooxidačními metabolity.

LITERATURA

1. Ban N, Siegfried CJ, Apte RS. Monitoring neurodegeneration in glaucoma: Therapeutic implications. Trends Mol Med. 2018;24(1):7-17.
2. Kurihara T, Ozawa Y, Ishida S, Okano H, Tsubota K. Renin-angiotensin system hyperactivation can induce inflammation and retinal neural dysfunction. Int J Inflamm. 2012;2012:581695. doi:10.1155/2012/581695
3. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Local ocular renin-angiotensin-aldosterone system: Any connection with intraocular pressure? A comprehensive review. Ann Med. 2020;52(5):191-206. doi:10.1080/07853890.2020.1758341
4. Shah GB, Sharma S, Mehta AA, Goyal RK. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;36(2):169-175. doi:10.1097/00005344-200008000-00005
5. Borghi C, Omboni S. Angiotensin-converting enzyme inhibition: Beyond blood pressure control – the role of zofenopril. Adv Ther. 2020;37(10):4068-4085. doi:10.1007/s12325-020-01455-2
6. Palić B, Brizić I, Sher EK, et al. Effects of zofenopril on arterial stiffness in hypertension patients. Mol Biotechnol. 2025;67:3454–3466. doi:10.1007/s12033-023-00861-5.
7. Hurley DJ, Normile C, Irnaten M, O'Brien C. The intertwined roles of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in glaucoma. Antioxidants (Basel). 2022;11(5):886. doi:10.3390/antiox11050886
8. Mikheytseva I. Modeli glaukomy, preimushchestva i nedostatki. Adrenalin-indutsirovannaya glaukoma kak adekvatnaya model glaukomnogo protsessa cheloveka. Oftalmol Zh. 2011;3:89-92. doi:10.31288/oftalmolzh201138992
9. Mikheitseva IM. Method for modelling adrenaline-induced glaucoma in rabbits. Patent of Ukraine for utility model No. 61478. Bulletin. 2011;(14). Avaible from: https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/246925/
10. Fedorov KN, Koivanvladimir N, et al. Modeling experimental glaucoma for screening studies of antiglaucomatous activity. Res Results Pharmacol. 2023;9(4):13-19. doi:10.18413/rrpharmacology.9.10043

proLékaře.cz | 12.11.2026

11. Conte D, Narindrasorasa KS, Sarkar B. In vivo and in vitro iron-replaced zinc finger generates free radicals and causes DNA damage. Eur J Biochem. 1996;9:5125-5130.
12. Kuthan H, Ullrich U, Estabrook RW. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems. Biochem J. 1982;203(3):551-558.
13. Orekhovich VN. Sovremennye metody v biokhimii. Moscow: Meditsina; 1977. 392 p.
14. 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
15. Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:3164734. doi:10.1155/2016/3164734
16. Hurley DJ, Normile C, Irnaten M, O'Brien C. The intertwined roles of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in glaucoma. Antioxidants (Basel). 2022;11(5):886. doi:10.3390/antiox11050886
17. Nathanson JA, McKee M. Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36(9):1774-1784.
18. Mikheytseva I. Patogeneticheskoe znachenie endotelialnoj disfunkcii pri pervichnoj glaukome. Dosyagnennya biolohiyi medytsyny. 2009;14(2):17-20.
19. Donnarumma E, Ali M, Rushing A, Scarborough AJ. Zofenopril protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by increasing nitric oxide and hydrogen sulfide bioavailability. J Am Heart Assoc. 2016;5(3)\:e003531. doi:10.1161/JAHA.116.003531
20. 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):138-147. doi:10.1093/cvr/cvu026
21. Nebbioso M, Franzone F, Lambiase A, et al. Oxidative stress implication in retinal diseases–a review. Antioxidants (Basel). 2022;11:1790. doi:10.3390/antiox11091790
22. Monti M, Terzuoli E, Ziche M, Morbidelli L. H2S dependent and independent anti-inflammatory activity of zofenoprilat in cells of the vascular wall. Pharmacol Res. 2016;113(Pt A):426-437. doi:10.1016/j.phrs.2016.09.017
23. Vaajanen A, Vapaatalo H. Local ocular renin-angiotensin systém–a target for glaucoma therapy? Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011;109(4):217-224. doi:10.1111/j.1742-7843.2011.00729.x
24. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system—focus on eye. Open Ophthalmol J. 2017;11:122-142. doi:10.2174/1874364101711010122
25. Mitchell J, Ali F, Bailey L, Moreno L, Mackenzie L. Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by endothelium. Exp Physiol. 2008;93:141-147. doi:10.1113/expphysiol.2007.038588
26. Korelina V, Nagornova ZM, Seleznev A, et al. Review of herbal remedies in alternative antihypertensive and neuroprotective treatment of glaucoma. Med Biol Probl Life Act. 2024;1(31):136-148. doi:10.58708/2074-2088.2024-1(31)-136-148
27. Nakajima E, Otsugu-Kobayashi M, Uchida T, Orihara K, Shearer T, Azuma M. Calcium-dependent pathway as a primary cause of hypoxic RGC damage in monkey retinal explants. PLoS One. 2025;20:e0327246. doi:10.1371/journal.pone.0327246
28. Kwak S, Hwang S-K, Kwon M, Chun B. L-Serine protects murine retinal ganglion cells from oxidative stress via modulation of mitochondrial dysfunction. Curr Eye Res. 2024;49(7):1123-1130. doi:10.1080/02713683.2024.2355661
29. Salt T, Cordeiro M. Glutamate excitotoxicity in glaucoma. Eye (Lond). 2006;20(6):730-732. doi:10.1038/sj.eye.6701967
30. Goyal A, Srivastava A, Sihota R, Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma patients. Curr Eye Res. 2014;39(8):823-829. doi:10.3109/02713683.2011.556299
31. Korelina VE. Study of the correction of lipid peroxidation by antioxidants in experimental glaucoma (experimental study): thesis. 1999. (in Russ.)
32. Rezapour J, Nickels S, Schuster AK, et al. Prevalence of depression and anxiety among participants with glaucoma in a population-based cohort study: The Gutenberg Health Study. BMC Ophthalmol. 2018;18(1):157. doi:10.1186/s12886-018-0831-1
33. Mendez-Ulrich JL, Sanz A, Feliu-Soler A, et al. Could White Coat Ocular Hypertension Affect the Accuracy of the Diagnosis of Glaucoma? Relationships Between Anxiety and Intraocular Pressure in a Simulated Clinical Setting. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2018;43(1):49-56. doi:10.1007/s10484-017-9385-x
34. Otori Y, Takahashi G, Urashima M, Kuwayama Y. Evaluating the Quality of Life of Glaucoma Patients Using the State-Trait Anxiety Inventory. J Glaucoma. 2017;26(11):1025-1029. doi:10.1097/IJG.0000000000000761
35. Korelina VE, Gazizova I, Kuroyedov A, Didur MD. Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics. Russ J Clin Ophthalmol. 2021;21:147-152. doi:10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152