

Взаємозв'язок вмісту ендogenous сiрководню в тканинах ока з внутрішньоочним тиском при експериментальній глаукомі

І.М. Михейцева, С.Г. Коломійчук, Т.І. Сіроштаненко

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», Одеса;
e-mail: iradocira@gmail.com

Сучасним науковим напрямком у вивченні патогенезу первинної глаукоми є пошук специфічних біомаркерів та регуляторних механізмів цього захворювання. Метою нашої роботи було вивчення вмісту сiрководню в тканинах ока у тварин з адреналініндукованою глаукомою (АГ) та його взаємозв'язок з внутрішньоочним тиском (ВОТ). Модель глаукоми (1-ша група) викликали введенням 0,1 мл розчину адреналіну у вушну вену протягом 3 міс. Тварини 2-ї групи при моделюванні АГ отримували донор сiрководню – щоденні інстиляції в око 1%-го розчину NaHS. До контрольної групи ввійшли інтактні тварини. Через 3 міс вміст ендogenous сiрководню визначали в тканинах дренажної зони ока, сітківці, зоровому нерві та внутрішньоочній рідині. У кроликів у разі глаукоми динамічно зростав ВОТ, а також знижувався вміст сiрководню в усіх очних тканинах. Максимальне зниження спостерігали в сітківці на 37,3% порівняно з контролем. У 2-й групі тварин вміст ендogenous сiрководню був вищим, ніж у 1-й групі в тканинах дренажної зони на 54%, сітківці на 42%, зоровому нерві на 37%, внутрішньоочній рідині на 60%. Також у них знижувався та поступово нормалізувався ВОТ. Встановлена наявність оберненої кореляції за Спірменом між ВОТ та вмістом сiрководню в обох дослідних групах. Вважаємо, що газотрансмітер сiрководень відіграє суттєву роль у патогенезі глаукомного процесу.

Ключові слова: сiрководень; тканини ока; внутрішньоочний тиск; глаукома; модель; кролики.

ВСТУП

Нині глаукома вважається хронічним багатофакторним захворюванням, яке характеризується дистрофічними та дегенеративними змінами від сітківки до кіркового відділу зорового аналізатора і має в своїй основі метаболічні та функціональні порушення [1, 2].

Результатом дії патогенних чинників, в тому числі і активації апоптозу, є поступова загибель гангліозних клітин сітківки при первинній відкритокутовій глаукомі (ПВКГ), що з часом може призвести до втрати зору і тотальної сліпоті. Протягом останнього часу вивчаються різні метаболічні чинники патогенезу глаукоми, але деякі особливості патогенетичних механізмів ще достатньо не досліджені [1–5].

Для вчасного запобігання розвитку незворотних патологічних змін при глаукомі, крім контролю за змінами внутрішнього очного тиску (ВОТ), дослідження стану сітківки та зорового нерва, значні наукові зусилля слід спрямувати на вивчення специфічних біомаркерів нейродегенеративних змін при цьому захворюванні та дослідження регуляторних механізмів щодо патогенезу первинної глаукоми [5, 6].

З'ясування ролі сiрководню як сигнальної молекули, що бере участь у регуляції функціональної активності різних тканин організму, належить японським вченим Абе та Кімура, які у 1996 р. вперше описали можливість утворення сiрководню в тканинах головного мозку та вказали на його причетність до

регуляторних процесів та функціональної активності клітин [7]. Пізніше вони довели, що газовий трансмітер H_2S має кардіопротекторні властивості [8]. Значних успіхів у вивченні ролі сірководню у функціонуванні серцево-судинної системи досягли українські дослідники Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця [9, 10].

Дані сучасної літератури відмічають участь ендogenous сірководню в регуляції судинного тону, ангиогенезу, проліферації та апоптозу. Такі повідомлення засвідчують кардіо-, нефро-, нейро- та цитопротекторні властивості цього газотрансмітера. Встановлено, що H_2S значно стимулює ріст ендотеліальних клітин і ангиогенез [11, 12].

Роль сірководню як сигнальної молекули в патогенезі глаукоми залишається ще не вивченою. Насамперед важливо встановити ендogenous його статус у тканинах ока при глаукомній нейродегенерації, враховуючи той факт, що зниження його вмісту відзначається при таких нейродегенеративних захворюваннях, як хвороба Альцгеймера та Паркінсона [13]. Сірководень має цитопротекторні та антиоксидантні властивості, надаючи регуляторного впливу на обмін речовин [14, 15].

Вивчення впливу газотрансмітерів, зокрема H_2S , на динаміку внутрішньоочної рідини, його нейропротекторні ефекти на сітківку і зоровий нерв при глаукомі є перспективним напрямом експериментальної офтальмології [16]. Раніше ми перевіряли вплив 1%-го розчину гідросульфиду натрію ($NaHS$) на ВОТ у інтактних щурів та при моделюванні офтальмогіпертензії через тривале системне введення адреналіну. Цей донор сірководню при одноразовому застосуванні у вигляді крапель у порожнину ока викликав гіпотензивний ефект, який був доволі слабкий при нормотензії та яскраво виявлений у разі офтальмогіпертензії. Тривале застосування за схемою розчину $NaHS$ на тлі введення індуктора моделі адреналіну значною мірою попереджувало зростання ВОТ у щурів.

Отримані дані дали змогу зробити висновок, що сірководень може брати участь у регуляції гідродинаміки ока [17]. Надалі перед нами постало завдання дослідити в тканинах ока вміст ендogenous сірководню, вивчити зміни ВОТ в експериментальних умовах модуляції ендogenous стану цього нейротрансмітера його донором.

Мета нашої роботи – дослідити вміст сірководню в очах тварин з адреналін-індукованою глаукомою та вплив його донора на гідродинаміку ока.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на 36 кроликах віком від 2 до 2,5 років. Тварини в умовах віварію отримували їжу та питну воду *ad libitum*. Експеримент був здійснено згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», які схвалені III Національним конгресом (Київ, 2007) та згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986). На проведення експерименту було отримано дозвіл Комітету з біоетики Інституту (протокол № 3 від 14.04.21).

Всього було дві дослідні групи. Тваринам 1-ї групи ($n = 12$) відтворювали адреналін-індуковану глаукому (АІГ), у 2-й групі ($n = 14$) моделювали АІГ з застосуванням донора сірководню гідросульфиду натрію. Експериментальну глаукому у кроликів викликали розчином адреналіну тартрату (вміст діючої речовини 1,80 мг/мл), 0,1 мл якого вводили внутрішньовенно у вушну вену через день протягом 3 міс (всього 40 ін'єкцій) [18, 19]. Тварини 2-ї групи протягом моделювання АІГ отримували у вигляді щоденних інстиляцій 1%-й розчин гідросульфиду натрію, приготовлений на 0,9%-му фізіологічному розчині. До контрольної групи тварин ($n = 10$) – ввійшли інтактні тварини.

Стан очей тварин протягом експерименту оцiнювали офтальмо- та бiомiкроскопiчно. ВОТ вимiрювали апланацiйним тонометром Маклакова с плунжером масою 7,5 г при мiсцевиї анестезiї 0,5%-м алкаїном. Через 3 мiс всiх тварин виводили з експерименту в станi глибокого наркозу (1 мл 10%-го розчину тiопенталу натрiю на 1 кг маси) методом повітряної емболії. Очні яблука були енуклеїзовані на льоду при температурі від 0 до 5°C.

Вміст ендogenous сiрководню визначали в тканинах дренажної зони ока, сiткiвцi, зоровому нерві та внутрiшньоочнiй рiдинi тварин спектрофотометричним методом [20]. Отримані результати (значення ВОТ) статистично обробляли за допомогою програми Statistica з використанням непара-

метричних методiв аналізу, а саме критерiю Крускала–Уоліса і Мана–Уїтні. Бiохiмiчні показники статистично обробляли с використанням параметричного методу критерiю t Стюдента. Взаємозв'язок ВОТ та вмісту сiрководню визначали, використовуючи непараметричний метод кореляцiйного аналізу – рангова кореляція за Спiрменом.

РЕЗУЛЬТАТИ

Першим етапом експерименту було дослідження вмісту ендogenous сiрководню в рiзних тканинах та бiологiчних рiдинах очей кроликiв на раннях етапах моделювання АІГ (по закінченні введення iндуктора глаукоми адреналіну; табл. 1). Вміст сiрководню в тканинах ока кроликiв з АІГ знижувався

Таблиця 1. Вміст ендogenous сiрководню в тканинах ока у кроликiв з адреналiнiндукованою глаукомою (АІГ)

Досліджувані тканини	Статистичні показники	Умови експерименту		
		Контроль (n = 20)	АІГ (1-ша група, n = 24)	АІГі NaHS (2-га група, n = 28)
Сiткiвка, нмоль/мг бiлка тканини	M±m	4,20±0,31	2,66±0,21	3,75±0,27
	P	-	<0,001	>0,05
	%	100,0	63,3	89,3
	P ₁	-	-	<0,01
	% ₁	-	100,0	141,0
Зоровий нерв, нмоль/мг бiлка тканини	M±m	3,46±0,21	2,28±0,14	3,17±0,19
	P	-	<0,01	>0,05
	%	100,0	65,9	91,6
	P ₁	-	-	<0,01
	% ₁	-	100,0	139,1
Тканини дренажної зони ока, нмоль/мг бiлка тканини	M±m	3,89±0,25	2,85±0,18	4,34±0,31
	P	-	<0,01	>0,05
	%	100,0	73,3	111,9
	P ₁	-	-	<0,001
	% ₁	-	100,0	153,7
Внутрiшньоочна рiдина, мкмоль/л	M±m	39,62±2,12	29,83±1,99	47,79±3,63
	P	-	<0,01	>0,05
	%	100,0	75,3	120,6
	P ₁	-	-	<0,001
	% ₁	-	100,0	160,2

Примітки: тут і в табл. 2: n – кiлькiсть очей; P – вiрогiднiсть щодо контролю, P₁ – щодо значень у 1-ї групі, P₂ – щодо значень у 2-ї групі.

щодо контрольних значень. Так, у сітківці через 3 міс моделювання АІГ він знизився на 37,3% ($P < 0,01$), в зоровому нерві – на 34,2% ($P < 0,01$) та в тканині дренажної зони ока – на 27,2% ($P < 0,05$). Зниження вмісту ендogenous H_2S у внутрішньоочній рідині ока кроликів було дещо нижчим і становило 23,7% ($P < 0,05$) відносно контролю.

Враховуючи отримані результати про значне зниження вмісту ендogenous сірководню в тканинах ока, було доцільно спробувати підвищити вміст цього газотрансмітера в структурах ока застосуванням донора сірководню. Місцево довготривало введений розчин $NaHS$ тваринам 2-ї групи значною мірою нормалізував вміст ендogenous H_2S в тканинах очей. У разі сумісного моделювання АІГ з інстиляціями донора сірководню (1% $NaHS$) вміст H_2S був вищим, ніж у 1-й групі (тільки з моделлю АІГ) у тканинах дренажної

зони на 54% ($P < 0,001$), сітківці на 42% ($P < 0,01$), зоровому нерві на 37% ($P < 0,01$), внутрішньоочній рідині на 60% ($P < 0,001$). При порівнянні з контрольною групою вміст цього метаболіту вірогідно не відрізнявся.

Другим етапом дослідження було вивчення рівня $ВОТ$ у тварин при моделюванні АІГ та впливі донора сірководню (табл. 2). Раніше нами було доведено, що при АІГ суттєво зростає та коливається підвищений рівень $ВОТ$ протягом всього періоду спостереження аналогічно з патофізіологічними механізмами розвитку первинної глаукоми у людей [19].

Рівень $ВОТ$ у кроликів в обох дослідних групах до моделювання як і коливання цього показника протягом експерименту в контрольній групі тварин були в межах статистичної похибки. У разі АІГ $ВОТ$ на 30, 60 та 90-ту добу підвищився на 27,7,

Таблиця 2. Внутрішньоочний тиск (у мм рт. ст.) у кроликів у динаміці моделювання адреналініндукованої глаукоми (АІГ) та при інстиляціях 1%-го розчину гідросульфиду натрію

Групи тварин	Статистичні показники	Строки експерименту, доба			
		Вихідні значення	30	60	90
Контроль (n = 20)	$M \pm M$	15,3±0,7	14,9±0,9	15,5±0,8	15,2±0,6
	P	-	>0,05	>0,05	>0,05
	%	100,0	97,4	101,3	99,3
	P_1	-	-	-	-
	$\%_1$	100,0	100,0	100,0	100,0
АІГ (1-ша група, n = 24)	$M \pm m$	14,8±0,6	18,9±0,9	19,7±1,2	21,6±0,8
	P	-	<0,01	<0,01	<0,01
	%	100,0	127,7	133,1	145,9
	P_1	>0,05	<0,01	<0,01	<0,001
	$\%_1$	96,7	126,8	127,1	142,1
	P_2	-	-	-	-
АІГ і гідросульфід натрію (2-га група, n = 28)	$M \pm m$	15,1±0,8	16,8±0,8	14,5±0,7	14,3±0,8
	P	-	<0,05	>0,05	>0,05
	%	100,0	111,3	96,0	94,7
	P_1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	$\%_1$	98,7	112,8	93,5	94,1
	P_2	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001
	$\%_2$	102,0	88,9	73,6	66,2

33,1 та 45,9% вiдповiдно ($P < 0,01$) щодо вихiдних значень. При порiвняннi з вiдповiдними результатами контрольної групи тварин на кожний строк експерименту рiзниця зростання офтальмотонусу становила на 30-ту добу на 26,8% ($P < 0,01$), на 60-ту добу – на 27,1% ($P < 0,01$) та на 90-ту добу – на 42,1% ($P < 0,001$). Але при iнстиляцiях розчину гiдросульфiду натрiю як донора H_2S на тлi АПГ рiвень ВОТ у кроликiв на 30-ту добу пiдвищувався лише на 11,3% ($P < 0,05$), а надалi, тобто на 60-ту та 90-ту добу був у межах норми. Порiвняння значень ВОТ цiєї групи з вiдповiдними результатами контрольної групи на кожний строк експерименту свiдчить про вiдсутнiсть достовiрної рiзницi.

Згiдно з отриманими результатами при визначеннi взаємозв'язку показникiв ВОТ та вмісту сiрководню (табл. 3) нами встановлена наявнiсть статистично значущої та сильної оберненої кореляцiї за Спiрменом в усiх групах.

При цьому слід зауважити, що бiльш виражений коефiцiєнт кореляцiї характерний для груп тварин з АПГ та АПГ з iнстиляцiями розчину донора H_2S особливо в сiткiвцi та зоровому нервi, а менш iстотна – у тканинi дренажної зони ока та камернiй волозi.

Таким чином, враховуючи результати кореляцiйного аналізу, можна стверджувати про iснування негативного причинно-наслiдкового зв'язку мiж ВОТ та вмістом сiрководню в тканинах ока тварин при розвитку глаукоми та за умов стимуляцiї

утворення сiрководню в очах пiддослiдних тварин.

ОБГОВОРЕННЯ

Нами в цiй роботi доведено, що при експериментальнiй глаукомi в тканинах очей кроликiв з пiдвищеним офтальмотонусом знижено вміст ендogenous сiрководню. Крім того, ми встановили позитивний вплив донора сiрководню на ВОТ при моделюваннi глаукоми. Нинi точний механiзм дiї iнстиляцiї розчину гiдросульфiду натрiю як донора H_2S на регуляцiю динамiки внутрiшньоочної рiдини (камерної вологи) невідомий. Цiлком можливо, що гiпотензивна дiя донора H_2S при моделюваннi АПГ за умов нашого експерименту може бути пов'язана з його здатнiстю змiнювати симпатичну нейротрансмісію або впливати на пул нейромедiatoriв у тканинах переднього вiддiлу ока [21]. Вплив сiрководню на шляхи вiдтоку може бути пов'язаний з його здатнiстю релаксувати гладку мускулатуру та викликати вазодилатацiю [22].

Ця активнiсть молекули сiрководню визначена дiєю на АТФ-залежнi калiєвi канали [23]. Крім того, ймовiрно, що суттєве зниження вмісту H_2S у досліджуваних очних тканинах та бiологiчних рiдинах за умов моделювання АПГ може бути пов'язано зi зниженням експресії бiосинтетичних ферментiв, якi продукують його з сiрковмісних амінокислот, або впливом їхнiх iнгiбiторiв

Таблиця 3. Рангова кореляцiя за Спiрменом мiж внутрiшньоочним тиском та вмістом сiрководню в тканинах ока у кроликiв з адреналiнiндукованою глаукомою (АПГ)

Дослiджуванi тканини	Контроль (n = 20)	АПГ (n = 24)	АПГ i NaHS (n = 28)
Сiткiвка	- 0,77***	- 0,85***	- 0,86***
Зоровий нерв	- 0,71**	- 0,83***	- 0,84***
Тканини дренажної зони ока	- 0,65*	- 0,79***	- 0,80***
Внутрiшньоочна рiдина	- 0,61*	- 0,77***	- 0,74***

* $P < 0,01$, ** $P < 0,001$, *** $P < 0,0001$

[24] при розвитку глаукомного процесу.

Слід зазначити, що в наших дослідженнях дещо більш виражені патобіохімічні зміни вмісту сірководню у кроликів з АІГ характерні для сітківки та зорового нерва, що може свідчити про певну роль цього газотрансмітера в нейродегенеративних механізмах розвитку глаукоми.

Крім того, доведений в нашому дослідженні взаємозв'язок вмісту тканинного сірководню та ВОТ може стати одним з декількох відомих нині патогенетичних механізмів порушення рівня ВОТ при формуванні глаукомної патології. Підтверджена роль сірководню в регуляторних процесах очної гідродинаміки матиме суттєвий вклад в розуміння патогенезу такого тяжкого офтальмологічного захворювання, як глаукома, що також відкриває нові шляхи для розробки патогенетично спрямованої терапії.

ВИСНОВКИ

1. Моделювання глаукоми у кроликів характеризувалось динамічним зростанням ВОТ: на 30-ту добу на 27,7%, на 60-ту добу – 33,1% та на 90-ту добу на 45,9%. Паралельно встановлено вірогідне зниження вмісту ендogenous сірководню в тканинах очей: дренажної зони ока на 28%, сітківки – на 38%, зорового нерва на 35%, внутрішньоочній рідині – на 24%.

2. Застосування донора сірководню (1% розчину гідросульфиду натрію) у вигляді щоденних інстиляцій в око при моделюванні глаукоми викликало зниження ВОТ та його нормалізацію на 60-ту добу відносно вихідних значень. Також підвищувався ендogenous вміст: в тканинах дренажної зони ока на 54%, сітківці на 42%, зоровому нерві на 37%, внутрішньоочній рідині на 60%.

3. Встановлено наявність сильного оберненого кореляційного взаємозв'язку рівня ВОТ та вмісту сірководню в тканинах ока при АІГ.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

I. Mikheytsva, S. Kolomiichuk, T. Siroshstanenko

THE ROLE OF CHANGES IN THE HYDROGEN SULFIDE LEVEL IN EYE TISSUES ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL GLAUCOMA

*State institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine";
e-mail: iradocira@gmail.com*

The modern scientific direction in the study of the pathogenesis of primary glaucoma is searching for specific biomarkers and regulatory mechanisms of this disease. The aim of the work was to study the level of hydrogen sulfide in eye tissues in animals with adrenaline-induced glaucoma (AIG) and its relationship with intraocular pressure (IOP). The glaucoma model (first group) was induced by injecting 0.1 ml of adrenaline solution into the ear vein for 3 months. In the second group, animals (during AIG simulation) received a hydrogen sulfide donor - daily instillations of 1% NaHS solution into the eye. The third (control) group consisted of intact animals. After 3 months, the level of endogenous hydrogen sulfide was determined in the tissues of the drainage zone of the eye, retina, optic nerve, and intraocular fluid. Glaucoma modeling in rabbits was characterized by a dynamic increase in IOP. A decrease of hydrogen sulfide level in all eye tissues in glaucoma was established. The maximum decrease was observed in the retina by 37.3% when compared with the control. In the second group, the level of endogenous hydrogen sulfide was higher than in the first group in the tissues of the drainage zone by 54%, the retina by 42%, the optic nerve by 37%, and the intraocular fluid by 60%. A decrease and gradual normalization of IOP were found in the second group. The presence of an inverse Spearman correlation between IOP indicators and the level of hydrogen sulfide in all experimental groups was established. We suggest that the established facts confirm the hypothesis regarding the role of a gas transmitter hydrogen sulfide in the pathogenesis of glaucoma.

Key words: hydrogen sulfide; eye tissues; intraocular pressure; glaucoma; model; rabbits.

REFERENCES

1. Macanian J, Sharma SC. Pathogenesis of Glaucoma. Encyclopedia. 2022; 2(4): 1803-10.
2. Le PV, Zhang X, Francis BA, Varma R, Greenfield DS,

- Schuman JS, et al. Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Advanced imaging for glaucoma study: design, baseline characteristics, and inter-site comparison. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159(2):393-403.
3. Wu A, Khawaja AP, Pasquale LR, Stein JD. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye (Lond).* 2020;34(1):12-28.
 4. Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol.* 2020; 136(3):79-86.
 5. Levkovitch-Verbin H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. *Prog Brain Res.* 2015; 220:37-57.
 6. Shi R, Wu Y, Chen H, et al. The causal effect of oxidative stress on the risk of glaucoma. *Heliyon.* 2024; 10: e24852.
 7. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci.* 1996;16(3):1066-71.
 8. Kimura H. Signaling molecules: hydrogen sulfide and polysulfide. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(5):362-76.
 9. Sahach VF, Shymans'ka TV, Hoshovs'ka IuV. Effects of stimulation and blockade of the synthesis of endogenous hydrogen sulfide at myocardial ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh.* 2013; 59(4): 8-15.
 10. Luchkova Yu, Strutynska NA, Korkach YuP, Sagach VF. Inhibition of mitochondrial H₂S synthesis increases oxidative stress and impairs the electron transport chain function. *Fiziol Zh.* 2018; 64(6): 9-16.
 11. Katsouda A, Bibli SI, Pyriochou A, Szabo C, Papapetrooulos A. Regulation and role of endogenously produced hydrogen sulfide in angiogenesis. *Pharmacol Res.* 2016;113(Part A):175-85.
 12. Tang G, Yang G, Jiang B, Ju Y, Wu L, Wang R. H₂S is an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(14):1634-46.
 13. Giovinazzo D, Biljana Bursac B, SbdioJ, Paul BD. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulfhydrating GSK3β and inhibiting Tau hyperphosphorylation. *PNAS.* 2021;118(4):e2017225118.
 14. Ju Y, Zhang W, Pei Y, Yang G. H₂S signaling in redox regulation of cellular functions. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(1):8-14.
 15. Ciccone V, Genah S, Morbidelli L. Endothelium as a source and target of H₂S to improve its trophism and function. *Antioxidants.* 2021;10: 486.
 16. Han Y, Shang Q, Yao J, Ji Y. Hydrogen sulfide: a gaseous signaling molecule modulates tissue homeostasis: implications in ophthalmic diseases. *Cell Death Dis.* 2019;10(4):293.
 17. Mikheytseva IN, Siroshatanenko TI. Effect of hydrosuphide donor on intraocular pressure in rars. *Fiziol Zh.* 2016; 62(5): 57-61.
 18. Mikheytseva I. A method of modeling adrenaline-induced glaucoma in rabbits. Ukrainian patent for a utility model No. 61478. 2011; Bull.14.
 19. Mikheytseva IN. Glaucoma models, advantages and disadvantages. Adrenaline-induced glaucoma as an adequate model of the human glaucoma process. *Ophthalmol J.* 2011;3:89-92.
 20. Svenson A. A rapid and sensitive spectrophotometric method for determination of hydrogen sulfide with 2,2'-dipyridyl disulfide. *Anal Biochem.* 1980;107(1):51-5.
 21. Kulkarni KH, Monjok EM, Zeyssig R, Kouamou G, Bongmba ON, Opere CA, Njie YF, Ohia SE. Effect of hydrogen sulfide on sympathetic neurotransmission and catecholamine levels in isolated porcine iris-ciliary body. *Neurochem Res.* 2009; 34(3):400-6.
 22. Kimura H, Nagai Y, Umemura K, Kimura Y. Physiological roles of hydrogen sulfide: synaptic modulation, neuroprotection, and smooth muscle relaxation. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7(5-6):795-803.
 23. Liu XY, Qian LL, Wang RX. Hydrogen Sulfide-induced vasodilation: The involvement of vascular potassium channels. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:12-17.
 24. Le Corre L, Padovani D. Mechanism-based and computational modeling of hydrogen sulfide biogenesis inhibition: interfacial inhibition. *Sci Rep.* 2023; 13(1):7287.

Матеріал надійшов до редакції 11.06.2024