

Új neuroprotektív gyógynövény kombináció kidolgozása és hatásvizsgálata zöldhályog kezelésére

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Rák Tibor

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Sebészet és határterületei Doktori Program

Doktori Iskola vezető és programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Prof. Dr. Csutak Adrienne

Társtémavezető: Prof. Dr. Atlasz Tamás



Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

2026

1. Bevezetés

A glaucoma (zöldhályog) a látóidegrostok lassú, visszafordíthatatlan pusztulásával járó neurodegeneratív betegségcsoportja, amely világszerte az irreverzibilis látásvesztés egyik vezető oka [1–3]. Két legnagyobb csoportja a primer zárt zugú -, illetve az esetek 70%-ában a primer nyílt zugú glaucoma [1,4]. 2020-ban világszerte kb. 80 millió volt a regisztrált glaucomás beteg, melynek száma 2040-ig várhatóan kb. 120 millióra emelkedik [1–3]. A betegség rizikófaktorai objektíven mérhető, jellemzően magas szembelnyomás ($IOP > 21$ Hgmm [2,3,5]) amely szövődménye a progresszív opticus neuropathia, ami kezeletlenül az esetek jelentős részében irreverzibilis látáskárosodást okoz [2,3]. A betegség során a megemelkedett proinflammatorikus citokinek által indukált gyulladásos reakciók [3,6] és káros szabadgyökképződés [3,7] megfigyelhetők a szem legtöbb szövetében [3,8]. Jelenlegi ismereteink szerint a glaucoma nem gyógyítható [9], de a betegség korai felismerésével és megfelelő kezelésével a progresszió mértéke lassítható, a látás megőrizhető az esetek jelentős részében [9]. A jelen standard glaucoma-kezelési eljárások elsősorban az IOP csökkentésére irányulnak farmakológiai, lézeres és/vagy sebészeti úton [2,3]. Napjainkra a komplementer glaucoma-terápiák lényeges nézőpontjává vált a neuroprotekción, melynek célja a retinális ganglionsejtek apoptózisának és funkcionális romlásának a lassítása [3].

A zöldhályog kezelésében alkalmazható neuroprotektív gyógynövényi terápiák hatásosságával kapcsolatban nem rendelkezünk evidenciákon alapuló ajánlásokkal [2]. Az alkalmazott gyógynövény-alapú készítmények száma alacsony, azonban mind a termékek megjelenése, mind a páciensek fokozódó érdeklődése prediktálható [10]. 2010-ben a megkérdezett kanadai glaucomás páciensek 13,6%-a nyilatkozta, hogy használ antiglaucomás szemcseppjei mellett komplementer gyógymódot (34,5%-ban gyógynövény alapú terápiát, 22,7%-ban diétát és 18,8%-ban étrendkiegészítőket), ugyanakkor ezekről 62,5%-uk nem tájékoztatta kezelőorvosát [10,11]. Egy 2014-es felmérés során kiderült, hogy a fiatalabb kanadai szemészorvosok (a válaszadók 26%-a) kérdeznak rá inkább pácienseiknél a komplementer gyógymódok használatára [12]. Ezek alapján semmiképpen sem lebecsülendő a nem konvencionális gyógymódok növekvő igénye mind a kezelőorvosok, mind a glaucomás páciensek részéről [10–12]. A szakirodalom több mint 30-féle étrendkiegészítő vizsgálatát ismerteti a neuroprotekción és a retinális keringés javítása céljából, azonban az eredmények nem egységesek, és nem emelhetők evidence-based szintre [3,13–16].

A dolgozatban ismertetésre kerülő gyógynövény kombináció szabadalmi bejelentés alatt áll (bejelentés száma: P2500037). Az általunk alkalmazni kívánt kombinált gyógynövény összetevőket szembetegségekkel kapcsolatos szakirodalomban előforduló kémiai hatóanyagaik és hatásaik alapján választottuk:

A *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae) széles körben alkalmazott fűszer- és gyógynövény. Főbb hatóanyaga, a rozmaringsav több jelátviteli útvonalat modulál, így például a VEGF (vaszkuláris endothelialis növekedési faktor) és az acetilkolin-észteráz (AChE) gátlását [17–19], ezáltal hozzájárulhat a hypoxia-indukált angiogenezis és annak szövődményeinek megelőzéséhez. Emellett gátolja a TGF β (transzformáló növekedési faktor béta), IL (interleukin)-6 és TNF α (tumor nekrosis faktor alfa) proapoptotikus és proinflammatorikus faktorokat is, részben az NF κ B/p65 útvonalon keresztül [17–19]. A rozmaringsavat nyúlmodellekben antiangiogén és antifibrotikus hatásai miatt alkalmazták kísérletes trabeculectomia során, valamint intravitrealis implantátumokban is [19,20]. Ezen kutatások a szemnyomáscsökkentő és a betegség progressziójára gyakorolt hatását azonban még nem vizsgálták. Állatkísérletekben a rozmaringsav retinális toxicitást nem mutatott, még magas dózisban sem [17–20]. További bioaktív vegyületei, mint a karnozinsav és karnozol, szintén hozzájárulnak antioxidáns és terápiás hatásaihoz [21,22].

A *Foeniculum vulgare* Mill. (Apiaceae) egy másik, nem toxikus élelmiszeripari- és gyógynövény. Egy glaucomás állatmodellben végzett vizsgálat szerint vizes kivonata csökkentette a szemnyomást, feltehetően az AChE gátlása révén [23]. Fő hatóanyaga a transz-anetol, amely gyulladáscsökkentő, antioxidáns (aldóz-reduktáz gátló) aktivitással rendelkezik [23–25]. A növény szerves savjai között jelentős mennyiségben található rozmaringsav is. Rágcsálómodellekben az édeskömény neuroprotektív hatását írták le, amely a microglia aktivitás gátlása, az asztrociták aktivációja, valamint az AChE- és GABA (γ -aminovajsav)-erg hatások révén valósult meg [24,25], ugyanakkor szemészeti neuroprotektív hatásait még nem vizsgálták.

A *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don fil. (Asteraceae) flavonoidokat, például rutozidot és klorogénsavat tartalmaz, melyek gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatásúak. Ezek gátolják az NF κ B, IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 és prostaglandin-E2 útvonalakat, valamint elősegítik a szöveti regenerációt [26,27]. Emellett hatással vannak az 5-lipoxigenáz és ciklooxygenáz (COX-1 és COX-2) gyulladással kapcsolatos útvonalakra is [28]. Bár ezen tulajdonságai alapján feltételezhető neuroprotektív potenciálja glaucoma esetén, a *H. italicum* hagyományosan nem szerepel a népgyógyászatban szemészeti betegségek kezelésére, és szemészeti hatásait eddig nem vizsgálták [26–28].

2. Problémafelvetés / Célkitűzés

A glaucoma egy neurodegeneratív betegségsorozat, amely világszerte az egyik vezető oka a visszafordíthatatlan vakságnak. Bár a betegség multifaktoriális, az egyik legjelentősebb rizikófaktor a megemelkedett IOP. A jelenlegi terápiás megközelítések – mint a szemcseppek, lézeres és sebészeti beavatkozások – elsődleges célja az IOP normalizálása. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezek a módszerek nem képesek visszafordítani a már bekövetkezett idegrostkárosodást. A kezelések hatékonyságát az alkalmazott antiglaucomás készítmények lehetséges mellékhatásai, továbbá a betegek compliance is nagymértékben befolyásolja. Az alkalmazott kezelések terápiás válasza is egyénenként jelentősen eltérhet. A neuroprotektív kezelések, melyek célja a látóideg további károsodástól való védelme, jelenleg még nem képezik a standard terápiás protokoll részét. Ennek oka, hogy hatásmechanizmusuk, klinikai hatékonyságuk és hosszú távú biztonságosságuk még nem teljesen tisztázott. A piacon elérhető szemcseppek közül a brimonidín hatóanyag esetében rendelkezünk bizonyos evidenciával a neuroprotektív hatására vonatkozóan, azonban további kutatások szükségesek a hatásmechanizmus további tisztázására. Ezzel párhuzamosan egyre nagyobb érdeklődés mutatkozik a természetes eredetű, gyógynövény-alapú terápiák iránt, bár a fitoterápiás étrendkiegészítők és más növényi szerek alkalmazása a glaucoma területén még nem elterjedt. Egyre több kutatás irányul a növényi hatóanyagok IOP-csökkentő, antioxidáns és neuroprotektív potenciáljára, ami ígéretes utakat nyithat meg a glaucoma jövőbeni kezelési stratégiákban.

Célkitűzés

Kutatásunk célja annak vizsgálata volt, hogy az általunk fejlesztett, három gyógynövény kivonatának kombinációját tartalmazó szemcsepp alkalmas-e a glaucomás károsodás mérséklésére. Ennek keretében az alábbi hipotéziseket fogalmaztuk meg, amelyek kísérletes vizsgálata kutatásunk célját képezte:

- I. Feltételezzük, hogy a Rosmarinus officinalis, Foeniculum vulgare és Helichrysum italicum hatóanyagokat tartalmazó kombinált gyógynövény-alapú szemcsepp szignifikánsan csökkenti a szemnyomást a mikrogyöngy-indukált glaucomás patkánymodellben.

- II. Feltételezzük, hogy a kombinált gyógynövényi szemcsepp antiinflammatorikus és antioxidáns hatásai révén mérsékli az opticus neuropathia progresszióját, amit a retina szerkezeti (OCT), funkcionális (ERG) és molekuláris (Western blot, immunhisztokémia) markereinek javulása jelez.
- III. Feltételezzük, hogy a három gyógynövényi kivonat kombinációja hatékonyabb, mint az egyes növények kivonatainak önálló alkalmazása, és szinergista szemnyomáscsökkentő és neuroprotektív hatást eredményeznek.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Kísérleti állatok

A gyógynövényi hatóanyagok farmakológiai és toxikológiai vizsgálatát Sprague-Dawley hím patkányokon (300–500 g, 2 hónapos, Charles River Laboratórium) végeztük. A kísérlet a 1998. évi XXVIII. törvény előírásainak megfelelően a PTE Munkahelyi Állatjóléti Bizottságának engedélyével végeztük (engedélyszám: KA-3637; BA02/2000-68/2022). Az állatok tartását a PTE-ÁOK Anatómiai Intézet biztosította (engedélyszám: BAHU0104L07).

Az állatokat az alábbiak szerint csoportosítottuk:

- **(1) abszolút kontrollcsoport** (PBS injekció az elülső csarnokba (10 µl) + Hyabak műkönnny® szemcsepp) ($n = 11$); lásd később eredmények résznél **PBS + P** rövidítéssel a csoport.
- **(2) hatóanyaggal kezelt kontrollcsoport** (PBS injekció az elülső csarnokba (10 µl) + gyógynövényi hatóanyagok szemcseppben alkalmazva) (kombinált készítmény (X): *R. officinalis*; *F. vulgare*; *H. italicum* hatóanyagokból ($n = 7$), külön hatóanyagonkénti vizsgálat (I.) *R. officinalis*: ($n = 5$), (II.) *F. vulgare*: ($n = 5$), (III.) *H. italicum*: ($n = 5$); lásd később eredmények résznél **PBS + H** rövidítéssel a csoport.
- **(3) placebo kezelt glaucomás csoport** (mikrogyöngy injekció az elülső csarnokba (10 µm gyöngyátmérő; 10µl; $7,2 \times 10^6$ gyöngy/µl) + Hyabak műkönnny® szemcsepp) ($n = 22$); lásd később eredmények résznél **Bead + P** rövidítéssel a csoport.
- **(4) hatóanyaggal kezelt glaucomás csoport** (mikrogyöngy injekció az elülső csarnokba (10 µm gyöngyátmérő; 10µl; $7,2 \times 10^6$ gyöngy/µl) + gyógynövényi hatóanyagok szemcseppben alkalmazva) (kombinált készítmény (X): *R. officinalis*; *F. vulgare*; *H. italicum* hatóanyagokból ($n = 16$), külön hatóanyagonkénti vizsgálat (I.) *R.*

officinalis ($n = 5$), (II.) *F. vulgare* ($n = 5$), (III.) *H. italicum*: ($n = 5$); lásd később eredmények részénél **Bead + H** rövidítéssel a csoport.

Az elemszámokat Szabó és munkatársainak 2021-es hasonló módszertannal végzett kísérletei [29], valamint hazai és nemzetközi szakirodalmi adatok alapján becsültük. A pontos meghatározáshoz G*Power a priori analízist végeztünk. A 4 vizsgálati csoport tesztje ($\alpha = 0,05$) szerint 345 állat szükséges a 90%-os megbízhatósághoz (effect size: 0,204; partial $\eta^2 = 0,04$). Ennek alapján a tervezett mintaelemszám: allergiateszthez $n = 4$ állat (8 szem), kombinált növényi hatóanyagvizsgálathoz $n = 42$ állat (84 szem), különálló hatóanyagokhoz $n = 40$ állat (80 szem), összesen $n = 86$ állat (172 szem). A kizárási kritérium: a 0. napi mérés során észlelt szemészeti eltérés (pl. heges cornea, abnormális retina).

3.1.1. Állatmodell kialakítása

A kísérleti állatokat ketamin (90 mg/kg) és xilazin (10 mg/kg) intraperitoneális kombinációjával altattuk [29,30]. A szemkörnyéket Braunol oldattal fertőtlenítettük. A 3. és 4. csoportban mindkét szembe glaucomát indukáltunk fluoreszcens polisztirol mikrogöngyök ($10\ \mu\text{m}$; $3,6 \times 10^6$ göngy/ml; $10\ \mu\text{l}/\text{szem}$) elülső csarnokba történő injektálásával (Hamilton fecskendő, 33G). Az 1. és 2. csoportban kontrollként PBS oldatot ($10\ \mu\text{l}/\text{szem}$) injektáltunk, áloperációs modellt létrehozva. Az injektálást két hét múlva megismételtük [29].

3.1.2. Állatok fájdalommonitorozása és terminálása

A fájdalmas beavatkozásokat (kivéve szemcseppentés, szemnyomásmérés) ketamin-xilazin altatásban végeztük [29]. Az altatás mélységét reflexvizsgálattal ellenőriztük. A vizsgálatok után az állatokat megfigyelő helyiségbe helyeztük, ahol ébredésükig monitoroztuk őket, majd fájdalomcsillapítást kaptak (Algopyrin™, 200 mg/kg). Az állatok terminálása izoflurán–oxigén keverékkel végzett altatásban történt decapitációval, amely minimalizálja a szemszövetek ischaemiás károsodását [29,31,32].

3.1.3. Állatok szemcseppes kezelése

A glaucoma kezelésére olyan vízbázisú, izotonizált, steril és konzervált szemcsepp-formulát fejlesztettünk ki, amely napi kétszeri lokális alkalmazással biztonságosan és célzottan adagolható. A készítmény előnye a gyors szöveti penetráció, a természetes eredetű hatóanyagok non-toxicitása, valamint a fokozott stabilitás és biológiai hasznosulás. Három gyógynövény hatóanyagait külön-külön és kombinált formában is vizsgáltuk. A kombinált készítmény 1%-

os nátrium-hialuronát alapú műkönnyben tartalmazott rozmaringsavat ($\geq 98\%$ ex *Rosmarino officinalis*, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), *Foeniculum vulgare* illóolaj-diluendumot (Formulae Normales *diluendum foeniculi sine alcoholo ex aetheroleo Foeniculum vulgare*, Adrienne Feller Cosmetics Zrt., Jászfényszaru, Magyarország) és *Helichrysum italicum* hidrolátumot (Adrienne Feller Cosmetics Zrt., Jászfényszaru, Magyarország). A kontrollcsoport placebo-kezelésként tartósítószermentes Hyabak® műkönnyet kapott. A kezelést a gyöngybeadás utáni naptól kezdtük, naponta kétszer (reggel és délután) mindkét szemem.

3.1.4. Szemcsepp-allergia és distressz-monitorozás

A fájdalom és distressz értékeléséhez Patkány Grimasz Skálát (Rat Grimace Scale) és patkány arckifejezésen alapuló fájdalomértékelési (Rat Facial Activity Pain Coding) módszert alkalmaztunk [33–35]. A szemcseppek esetleges irritáló hatását a Schreiber-féle szaruhártya borússág skála és a kötőhártya hiperémia skála alapján értékeltük [36,37].

3.2. Hatóanyag stabilitás vizsgálat

A szemcsepp stabilitását a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Kémiai Intézetében végeztük RP-HPLC és LC-MS módszerekkel. A marker vegyületként használt rozmaringsavat ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich) nátrium-hialuronát alapú vehiculumban oldottuk. A mintákat $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on és szobahőmérsékleten tároltuk, majd 3, 6, 8, 11 és 14 nap elteltével vizsgáltuk. A méréseket Agilent 1200 HPLC rendszerrel és Waters SQ Detector tömegspektrométerrel végeztük [38].

3.3. IOP mérés

Az IOP-t hetente, nem invazív módon mértük rebound tonométerrel (TonoLab, iCare, Finnország) mindkét szemem ($n = 83$), a gyógynövény-hatóanyagok szemnyomásra gyakorolt hatásának értékelésére. Minden mérés során 6 ismétlést végeztünk reggel 7–9 óra között, az eredményeket szemekre lebontva átlagoltuk. A szaruhártya védelmére Corneregel® szemkenőcsöt alkalmaztunk.

3.4. Elektroretinográfia (ERG)

A látásfunkció kiindulási állapotának rögzítésére minden egyednél ($n = 40$) scotopikus ERG-vizsgálatot végeztünk a 0. napon, majd a gyöngybeadást követően a 4. és 8. héten megismételtük. Az állatokat sötétbe adaptáltuk (>12 óra), majd ketamin–xilazin

kombinációval altattuk. Pupillatágítást követően vörös fény mellett (632 nm) aktív elektródákat helyeztünk a szaruhártyára, referencia- és földelő elektródákat szubkután rögzítettünk. A retina válaszait 50 zöld LED fényimpulzussal (503 nm, 5 cd·s/m², 0,25 Hz) váltottuk ki, majd a jeleket előerősítettük, erősítettük és digitalizáltuk.

3.5. Optikai koherencia tomográfia (OCT)

A szemek in vivo képalkotását spectral domain OCT készülékkel (Bioptigen, USA; InVivoVue Clinic szoftver, Leica Microsystems) végeztük ($n = 69$). A vizsgálat során nagy felbontású képeket rögzítettünk a retina szerkezetéről a betegség lefolyásának nyomon követésére. Az első mérés a 0. napon, az ERG után, pupillatágított, altatott állatokon történt, majd a vizsgálatot a 4. és 8. héten ismételtük meg. A szaruhártya védelmére tartósítószermentes műkönnyet alkalmaztunk (Systane®). A felvételekhez 6 mm-es retina lencsét használtunk, amely 3,2 × 3,2 mm-es területet fedett le (1000 A-scan × 100 B-scan × 3).

3.6. Ganglionsejt változásainak analízise retina whole-mount preparátumon

A szemeket ($n = 28$) 4%-os paraformaldehiddel fixáltuk, majd a retinákat izoláltuk és blokkoltuk (szamár- és szarvasmarhaszérum). Az egér anti-Brn3a primer antitesttel történt inkubálást követően Alexa Fluor-594 konjugált másodlagos antitesttel jelöltük a ganglionsejteket. A preparátumokat Fluoroshield fedőanyaggal fedtük le, és Nikon Eclipse 80i epifluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk. A sejtszámlálást ImageJ szoftverrel végeztük, 8 meghatározott retinális régióban (4 centrális, 4 perifériás), 500 × 500 μm²-es területeken.

3.7. Retinális erek elemzése Isolectin-B4 festéssel retina whole-mount preparátumon

A fixált retinákat biotinilált *Griffonia simplicifolia* (DC.) Baill. (Fabaceae) isolectin-B4 (Alexa Fluor 568) segítségével jelöltük. A preparátumokat Nikon Eclipse 80i mikroszkóppal rögzítettük (4× nagyítás, ~2500 × 2500 μm, 150 μm/pixel). A képeket kontrasztjavítás után ImageJ szoftverrel elemeztük, ahol az érterület arányát, érátmérőket és vaszkuláris denzitást kvantifikáltuk többcsatornás képek alapján.

3.8. Western blot fehérjeanalízis

A Western blot vizsgálatokhoz csoportonként négy retinaszövetből ($n = 54$) készített homogenizátumot használtunk. A mintákat -80 °C-on tároltuk, majd Ultra-Turrax és Potter homogenizátorral, lízispuffer (50 mM Tris, 50 mM EDTA, 0,5% proteáz- és foszfatáz-inhibitor)

segítségével homogenizáltuk. A fehérjekoncentrációt DC™ Protein Assay kittel határoztuk meg. A mintákat Laemmli pufferrel hígítottuk, forralás és centrifugálás után SDS-PAGE gélen választottuk szét (20 µg/sáv), majd nitrocellulóz membránra transzferáltuk. A membránokat 5% zsírmentes tejfehérjével blokkoltuk, majd elsődleges antitestekkel inkubáltuk (pl. anti-GAPDH, -NFκB, -GFAP, -Bax, -BDNF, -CREB, -HIF1α, -p38-MAPK). A másodlagos, tormaperoxidáz-konjugált antitestekkel történő jelölést követően a fehérjesávokat ECL szubsztráttal detektáltuk. A kísérleteket háromszor ismételtük, az eredményeket ImageJ szoftverrel kvantifikáltuk, a sávintenzitásokat GAPDH-hoz normalizáltuk.

3.9. Statisztikai elemzés

A kapott adatokon normalitás tesztet, majd kétutas ANOVA varianciaanalízist végeztünk. Fischer post hoc analízis segítségével (Origin2018 64bit és R Software). Az ERG vizsgálathoz kétmintás t-próbát alkalmaztunk Welch-korrekcióval az F-próbához (Origin2018 64bit és Microsoft Excel). Az eredményeket grafikusán GraphPad Prism 5 és R Software segítségével ábráztuk. Az adatokat „átlag ± SEM” tüntettük fel, ahol a $p < 0,05$ különbségeket szignifikánsnak tekintettünk.

4. Eredmények

4.1. Gyógynövény- hatóanyagú szemcsepp tulajdonságai

A 8 hetes kezelési periódus alatt a szemcseppek alkalmazása nem okozott allergiás reakciót, szemfelszíni károsodást vagy egyéb mellékhatást sem a vizsgált kombinált készítménnyel, sem a placebo (Hyabak®) kezeléssel. A *H. italicum*-ot tartalmazó szemcsepp esetén öt szemén enyhe corneaödéma és kötőhártya-hiperémia jelentkezett, feltehetően a nem megfelelő IOP-csökkentés következtében. A Rat Grimace Scale és a Rat Facial Activity Pain Coding értékei minden csoportban 0 pontot mutattak, így fájdalomcsillapításra nem volt szükség. A szemcsepp stabilitását RP-HPLC és LC-MS módszerekkel vizsgáltuk a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Orvosi Vegytani Intézetének közreműködésével (Dr. Tóth Gábor és munkatársai). A rozmaringsav tartalom 10 nap után 5%-kal, 14 nap után 20%-kal csökkent szobahőmérsékleten, ami megfelelő stabilitást jelez. A készítmény hűtött tárolás mellett (4 °C) 8 héten át megőrizte bioaktivitását. A kombinált készítmény bizonyult a legoptimálisabbnak a mellékhatások elkerülése és a stabilitás szempontjából.

4.2. Gyógynövény- hatóanyagú szemcsepp szemnyomásra kifejtett hatása

A mikrogyöngy-implantáció sikeresen kiváltotta a csarnokzug elzáródását és az IOP emelkedését. A placebo-kezelésű glaucomás csoportban (Bead + P) az IOP szignifikánsan emelkedett, míg a kombinált hatóanyaggal kezelt glaucomás csoportban (Bead + H_(X)) már az első héttől kezdődően szignifikáns IOP-csökkenés volt megfigyelhető ($p < 0,001$), amely a 8 hét során végig fennmaradt. A kombinált készítmény hatékonyságát alátámasztja, hogy az IOP-értékek az egészséges kontrollcsoport (PBS + P) szintjén maradtak, és a gyöngybeadáskövető IOP-kiugrásokat is hatékonyan megelőzte. A különálló hatóanyagokat tartalmazó szemcseppek (Bead + H_(I), H_(II), H_(III)) szintén csökkentették az IOP-t, de nem olyan mértékben, mint a kombinált készítmény. A *R. officinalis* (rozmaringsav) monoterápiában szignifikáns, de mérsékelt IOP-csökkentést eredményezett, ami nem bizonyult elegendőnek a glaucomás progresszió megelőzésére. A *F. vulgare* kivonat szintén csökkentette az IOP-t, de neuroprotektív hatást nem mutatott. A *H. italicum* kivonat a 8. hétre szignifikáns IOP-csökkentést eredményezett, de a gyöngybeadáskövető IOP-kiugrásokat nem tudta hatékonyan megelőzni. Összességében a kombinált gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp bizonyult a leghatékonyabbnak az IOP kontrollálásában, és a glaucomás modellben a legkedvezőbb terápiás profilt mutatta.

4.3. A gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp látásfunkcióra kifejtett hatása

A scotopikus ERG-vizsgálatok során a kontrollcsoportokban (PBS + P és PBS + H_(X)) az a- és b-hullám amplitúdói nem különböztek szignifikánsan ($p > 0,05$), jelezve, hogy a kombinált hatóanyag önmagában nem befolyásolja a retina funkcióját. A glaucomás placebo csoportban (Bead + P) azonban szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető az a-hullám ($p = 0,01$) és b-hullám ($p = 0,02$) amplitúdóiban a kontrollhoz képest, ami a retina funkcióromlását jelzi. A kombinált hatóanyaggal kezelt glaucomás csoportban (Bead + H_(X)) az ERG-hullámformák a kontrollcsoportokéhoz hasonlóak maradtak, ami funkcionális védelmet jelez. Az oszcillációs potenciálokban nem volt szignifikáns különbség a Bead + P és PBS + P csoportok között ($p = 0,26$), azonban a teljes hullámanalízis alapján a kombinált készítmény hatékonyan megőrizte a retina elektromos aktivitását a glaucomás állapot ellenére is.

4.4. A gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp retina szerkezetére kifejtett hatása (OCT, natív szövettan)

Az OCT-vizsgálatok alapján a glaucomás placebo csoportban (Bead + P) szignifikáns retinavastagság-csökkenés volt megfigyelhető a 4. és 8. héten, különösen az OPL–ONL és RNFL–INL rétegekben ($p = 0,01$). Ezzel szemben a kombinált hatóanyaggal kezelt glaucomás csoportban (Bead + $H_{(X)}$) a retina rétegeinek vastagsága a kontrollcsoportokéhoz hasonló maradt, jelezve a kezelés neuroprotektív hatását. A három különálló gyógynövényi kivonat közül a *H. italicum* (Bead + $H_{(III)}$) kezelés nem mutatott szignifikáns eltérést a kontrollcsoportokhoz képest, míg a *R. officinalis* (Bead + $H_{(I)}$) és *F. vulgare* (Bead + $H_{(II)}$) csoportokban szignifikáns RNFL–INL rostcsökkenés volt megfigyelhető ($p < 0,01$), ami a gyengébb neuroprotektív potenciálra utal. Összességében a kombinált készítmény hatékonyan megőrizte a retina szerkezeti integritását glaucomás körülmények között, míg az egyes hatóanyagok önmagukban kevésbé bizonyultak aktívnak.

4.5. Gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp retinális ganglionsejtek mennyiségére kifejtett hatása immunhisztokémiai (Brn3a whole-mount) jelöléssel

A Brn3a immunhisztokémiai jelölés alapján a kontrollcsoportokban (PBS + P, PBS + $H_{(X)}$) nem volt megfigyelhető jelentős retinális ganglionsejt-számváltozás. A glaucomás placebo csoportban (Bead + P) azonban szignifikáns ganglionsejt-veszteség volt kimutatható, míg a kombinált hatóanyaggal kezelt glaucomás csoportban (Bead + $H_{(X)}$) a ganglionsejt-szám a kontrollértékekhez hasonlóan alakult, mind centrális, mind perifériás régiókban ($p < 0,001$), jelezve a neuroprotektív hatást. A kvantitatív elemzés szerint a Bead + $H_{(X)}$ csoportban a ganglionsejtek túlélése 16%-kal (centrális) és 27%-kal (perifériás) magasabb volt, mint a glaucomás placebo csoportban. Az egyes hatóanyagokat külön vizsgálva a *F. vulgare* és *R. officinalis* kivonatokkal kezelt csoportok nem mutattak szignifikáns különbséget a glaucomás placebo csoporthoz képest, míg a *H. italicum* kivonat perifériás régióban szignifikáns ganglionsejt-megtartást eredményezett ($p = 0,02$). Összességében csak a kombinált hatóanyag alkalmazása biztosított teljes körű védelmet a ganglionsejtek számára, míg az egyes komponensek önmagukban nem nyújtottak megfelelő neuroprotektív hatást.

4.6. Gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp retina érhálózatára kifejtett hatása immunhisztokémiai (isolectin-B4) jelöléssel

Az isolectin-B4 immunjelölés alapján a kontrollcsoportokban (PBS + P, PBS + H_(X)) a retinaerek morfológiája megtartott volt. A glaucomás placebo csoportban (Bead + P) azonban microaneurizmák és microangiopathiás elváltozások jelentek meg, utalva a retina ischaemiás károsodására. Ezzel szemben a kombinált hatóanyaggal kezelt glaucomás csoport (Bead + H_(X)) retinális érhálózata a kontrollcsoportokéhoz hasonló morfológiát mutatott. A retinális érsűrűség kvantitatív elemzése alapján a Bead + P csoportban szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető ($58,73 \pm 1,69\%$) a kontrollhoz képest (PBS + P: $66,55 \pm 2,36\%$; $p = 0,02$). A kombinált hatóanyaggal kezelt csoport (Bead + H_(X)) értékei ($60,94 \pm 1,47\%$) nem különböztek szignifikánsan a glaucomás placebo csoporttól ($p = 0,48$), de a kontrollhoz viszonyítva közelítették a normál értékeket ($p = 0,07$), ami endothelvédő hatásra utal. A különálló hatóanyagokkal kezelt glaucomás csoportok (Bead + H_(I), H_(II), H_(III)) szintén szignifikáns érsűrűség-csökkenést mutattak a kontrollhoz képest ($p < 0,05$), de nem különböztek a Bead + P csoporttól. Az R szoftverrel végzett hatékonysági elemzés alapján a kombinált készítmény szignifikánsan jobb eredményeket mutatott, mint az egyes komponensek, megerősítve a kombináció superioritását a retinális mikrokeringés védelmében.

4.7. A gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp Western blot protein analízissel mérhető tulajdonságai

A Western blot vizsgálatok célja a kombinált gyógynövényi hatóanyag biokémiai hatásmechanizmusának feltárása volt, különös tekintettel az apoptózis, gyulladás, stresszválasz és neovaszkularizáció jelzőfehérjeire. A GAPDH belső kontrollként egyenletesen expresszáldott minden mintában. A glaucomás placebo csoportban (Bead + P) szignifikánsan emelkedett az NFκB ($p = 0,01$), GFAP ($p < 0,001$), Bax ($p = 0,001$), BDNF ($p = 0,007$), CREB ($p = 0,006$) és HIF1-α ($p = 0,01$) expresszió, utalva a stressz-indukált sejtkárosodásra, gliális aktivációra, apoptózisra és hipoxiára. A p38-MAPK szint emelkedést mutatott, de nem volt szignifikáns ($p = 0,16$). A kombinált hatóanyaggal kezelt glaucomás csoportban (Bead + H_(X)) az NFκB, GFAP, Bax, BDNF, CREB és HIF1α expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt a Bead + P csoporthoz képest, és közelített a kontrollértékekhez (PBS + P), jelezve a neuroprotektív, gyulladáscsökkentő és anti-hipoxiás hatást. A p38-MAPK szint mérséklődése a retinális ganglionsejtek axonális transzportjának védelmét is feltételezi.

5. Megbeszélés

5.1. Elért eredmények

A jelen kísérletsorozatban elért eredményeink egyértelműen igazolták, hogy az általunk kifejlesztett, három gyógynövényi hatóanyagot tartalmazó kombinált szemcsepp egyszerre rendelkezik szignifikáns IOP-csökkentő, gyulladáscsökkentő, antioxidáns és neuroprotektív hatással a mikrogyöngy-indukált glaucomás patkánymodellben.

Vizsgálataink azt mutatták, hogy a kombinált készítmény már az első héttől kezdődően hatékonyan mérsékelte az IOP-emelkedést, megőrizte a retina funkcionális és szerkezeti integritását (ERG, OCT), növelte a retinális ganglionsejtek túlélését, valamint csökkentette a gyulladásos, apoptotikus és hipoxiás jelátviteli utak aktivációját (Western blot, immunhisztokémia). Mindezek alapján a készítmény hatékonysága meghaladta az egyes hatóanyagok önálló alkalmazásával elérhető eredményeket, ami a gyógynövényi komponensek szinergista hatását valószínűsíti.

5.2. Gyógynövény- hatóanyagú szemcsepp szemnyomásra kifejtett hatása

F. vulgare kivonat IOP-csökkentő hatását korábban egy olyan nyúl-modellben írták le, amelyben csak átmeneti IOP-emelkedést váltottak ki, és módszertani megbízhatósága korlátozott volt [23]. Tanulmányunkban igazoltan csökkentette az IOP-t, de neuroprotektív hatást nem sikerült kimutatnunk. Feltételezésünk szerint a *F. vulgare* rendelkezhet inherens IOP-csökkentő hatással vagy a corpus ciliare nempigmentált sejtjein (pl. β -blokkolók) vagy az uveoscleralis elfolyást javítja (pl. prosztaglandin analógok), de a hatásmechanizmus jelenleg még nem tisztázott. A *H. italicum* kivonat szintén csökkentette az IOP-t, de szaruhártya-borússágot és kötőhártya-hiperémiát okozott, így monoterápiára nem alkalmas. A kombinált készítmény hatásmechanizmusa részben a gyulladásos mediátorok (NF κ B, IL-6, TNF α) gátlásán alapulhat [17–19], hasonlóan a topikális szteroidokhoz akut csarnokzugzáródás esetén [5,39,40], de azok hosszútávú IOP-emelő mellékhatása nélkül. A szinergizmus révén nemcsak a hatékonyság nőtt, hanem a potenciális mellékhatások is csökkentek. Ez a megközelítés különösen előnyös lehet szteroid-érzékeny (responder) páciensek esetén. A kombinált készítmény az IOP-kiugrásokat is hatékonyan megelőzte az 1. és 4. héten, míg az egyes hatóanyagok ezt nem tudták biztosítani. A hatás farmakológiai mechanizmusa jelenleg nem teljesen ismert, de a korábbi szakirodalmi adatok alapján gyulladáscsökkentő és antioxidáns útvonalak (NF κ B, IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 és PGE₂) modulációja feltételezhető [3,28]. Összességében a kombinált gyógynövényi szemcsepp biztonságos, hatékony és jól tolerálható

alternatívát jelenthet a glaucoma kezelésében, különösen olyan esetekben, ahol a szintetikus szerek mellékhatásai korlátozzák a terápiás lehetőségeket.

5.3. A gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp látásfunkcióra kifejtett hatása

A látásfunkció nyomon követésére alkalmazott scotopikus ERG-vizsgálat során a glaucomás placebo csoportban (Bead + P) szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető az a- és b-hullám amplitúdókban, míg a kombinált hatóanyaggal kezelt csoportban (Bead + H_(X)) a hullámformák a kontrollcsoportokéhoz hasonlóak maradtak, jelezve a funkcionális neuroprotekción. Habár a szakirodalom a b-hullámot jelöli meg általánosan az IOP változásra érzékeny elektrofiziológiai indikátorának [41], a mi kísérletünkben nem ezt tapasztaltuk. A szakirodalom alapján az a-hullám érzékenyebb lehet a korai fotoreceptor-károsodásra, mint a b-hullám, amit jelen vizsgálatunk is alátámasztott [42,43]. A kombinált készítmény hatása így nemcsak szerkezeti, hanem funkcionális szinten is igazolható.

5.4. A gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp retina szerkezetére kifejtett hatása (OCT, natív szövettan)

A szakirodalom szerint a glaucomás progresszió során nemcsak a ganglionsejtek, hanem a teljes vertikális retinaútvonal is károsodhat, beleértve a fotoreceptorokat és az RPE-t is [29,42–44]. Ezeket a megfigyeléseket jelen vizsgálatunk is megerősítette. A kombinált készítmény hatása a retina minden rétegére kiterjedt, míg az egyes hatóanyagok önmagukban nem biztosítottak teljes körű védelmet.

5.5. Gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp retinális ganglionsejtek mennyiségére kifejtett hatása immunhisztokémiai (Brn3a whole-mount) jelöléssel

A *F. vulgare* kivonat IOP-csökkentő hatása [23] ellenére kísérletünkben nem mutatott neuroprotektív hatást a ganglionsejtekre, ami alátámasztja, hogy a glaucoma progressziója nem kizárólag IOP-függő. Eredményeink összhangban állnak Szabó és munkatársainak megfigyeléseivel, akik PACAP1-38 kezeléssel szignifikáns ganglionsejt-védelmet értek el glaucomás patkánymodellben [29].

5.6. Gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp retina érhálózatára kifejtett hatása immunhisztokémiai (isolectin-B4) jelöléssel

A szakirodalom szerint a retinális érsűrűség mérése humán mintákban 53–66% között mozog [45,46], azonban az állatkísérletekben a kvantitatív értékelés nehézségei miatt az eredmények nem egységesek. Patkó és munkatársai glaucomás patkányokban kb. 20%-os érsűrűség-csökkenést dokumentáltak, amit a PACAP1-38 kezelés mérsékelni tudott [47]. Eredményeink ezzel összhangban igazolták a kombinált készítmény vaszkuláris védőhatását.

5.7. A gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp Western blot protein analízissel mérhető tulajdonságai

A fehérjeexpressziók kvantitatív értékeléséhez GAPDH-t alkalmaztunk belső kontrollként [48,49].

A NF κ B expressziója a glaucomás placebo csoportban (Bead + P) szignifikánsan emelkedett, míg a kombinált hatóanyaggal kezelt csoportban (Bead + H_(X)) csökkent, megerősítve a rozmaringsav és *H. italicum* NF κ B-gátló hatását [17–19,28]. Ez összhangban áll Amato és munkatársai eredményeivel is, akik *Mentha spicata* kivonattal hasonló hatást figyeltek meg [15].

A GFAP szint emelkedése a glaucomás állapotban a gliasejtek aktivációját jelezte, amit a kombinált kezelés normalizált. Ez a megfigyelés összhangban van Szabó és munkatársai PACAP1-38 kezelésével elért eredményeivel [29].

Az apoptózist jelző Bax fehérje expressziója a glaucomás placebo csoportban szignifikánsan magasabb volt, míg a Bead + H_(X) csoportban csökkent, utalva a kezelés sejtvédő hatására [50,51].

A BDNF és CREB expressziók vizsgálata alapján a kombinált kezelés elősegítette a neuroplaszticitást és a sejttúlélést, míg a glaucomás placebo csoportban ezek a szintek kórosan megemelkedtek, ami a stresszválasz aktivációjára utal [3,52,53]. Amato és munkatársai a *Mentha spicata* per os kivonatának vizsgálatával igazolni tudták az apoptózisgátló és neuroprotektív hatást glaucomás patkánymodellükben a BDNF kimutatása révén [15].

A HIF1- α szintje a glaucomás placebo csoportban szignifikánsan magasabb volt, míg a kombinált kezelés csökkentette annak expresszióját, utalva a hipoxia-indukálta neovaszkularizáció gátlására. Immunhisztokémiai vizsgálatok is megerősítették, hogy a HIF1- α szintje megemelkedett a post mortem glaucomás retinaszövetben, ami hipoxiás állapotra utal [3,47]. Ez a hatás kísérletünkben a rozmaringsav ismert VEGF-gátló tulajdonságával magyarázható [17–19].

A p38-MAPK útvonal aktivációja általános ismert a neurodegeneratív betegségekben, így a glaucomás állatokban is megfigyelhető volt [54]. A kombinált kezelés ezt is mérsékelte, ami hozzájárulhatott a retinális ganglionsejtek axonális védelméhez.

A rozmaringsav és *H. italicum* kivonatokban jelen lévő linalool és geraniol molekulák NFκB- és p38-MAPK-gátló hatását Pandur és munkatársai Parkinson-kór modellben is igazolták [55], ami a glaucoma és más neurodegeneratív betegségek közös mechanizmusaira utal. A *F. vulgare* kivonatból ezek a komponensek hiányoznak, ami magyarázhatja annak gyengébb neuroprotektív hatását.

6. Összefoglalás

A glaucoma ma már nem csupán IOP-emelkedéssel járó szembetegségként, hanem krónikus gyulladásos és neurodegeneratív folyamatként is értelmezhető. A betegség progressziójában szerepet játszanak a retinális ganglionsejtek pusztulása, a gyulladásos mediátorok felszaporodása, oxidatív stressz és a mikrokeringés zavara. Vizsgálatunk célja volt egy olyan természetes eredetű, kombinált gyógynövény-hatóanyagú szemcsepp kifejlesztése, amely az IOP-csökkentés mellett gyulladáscsökkentő, antioxidáns és neuroprotektív hatással is rendelkezik.

A három gyógynövény (*Rosmarinus officinalis*, *Foeniculum vulgare*, *Helichrysum italicum*) kombinációjával készült szemcsepp stabilitása megfelelőnek bizonyult, és a 8 hetes kísérleti időszak alatt nem okozott toxikus vagy allergiás reakciókat. A mikrogyöngy-indukált glaucomás patkánymodellben a készítmény szignifikánsan csökkentette az IOP-t, és az értékeket a kontrollcsoportok szintjén tartotta.

Az OCT és szövettani vizsgálatok alapján a kombinált kezelés megőrizte a retina rétegeinek integritását, míg a placebo csoportban súlyos degeneráció volt megfigyelhető. Az isolectin-B4 immunjelölés alapján a retina vaszkularizációja a kombinált kezeléssel megmaradt, míg a glaucomás placebo csoportban érsűrűség-csökkenés és ischaemiás jelek jelentkeztek. Az ERG-vizsgálatok funkcionális védelmet igazoltak a kombinált kezelés mellett.

A Western blot analízis során a kombinált szemcsepp csökkentette a gyulladásos (NFκB, GFAP), apoptotikus (Bax), hipoxiás (HIF1α) és neovaszkularizációs (VEGF) markerek expresszióját, miközben fokozta a neuroprotektív (BDNF, CREB) fehérjék szintjét. A p38-MAPK útvonal mérséklése szintén a neurodegeneráció elleni hatást támasztotta alá.

A három gyógynövény együttes alkalmazása szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint az egyes komponensek önállóan. A készítmény természetes eredete, jó tolerálhatósága és komplex hatásmechanizmusa alapján potenciálisan alkalmazható lehet a humán glaucoma és más neurodegeneratív betegségek (pl. Parkinson-kór) kiegészítő terápiájában is. A fitoterápia szemészeti alkalmazása növekvő trendet mutat, ezért további kutatások szükségesek a természetes hatóanyagok szerepének pontosabb megismeréséhez.

7. Felhasznált szakirodalom

1. Artero-Castro, A.; Rodriguez-Jimenez, F.J.; Jendelova, P.; VanderWall, K.B.; Meyer, J.S.; Erceg, S. Glaucoma as a Neurodegenerative Disease Caused by Intrinsic Vulnerability Factors. *Prog. Neurobiol.* **2020**, *193*, 101817, doi:10.1016/j.pneurobio.2020.101817.
2. Ige, M.; Liu, J. Focus: Plant-Based Medicine and Pharmacology: Herbal Medicines in Glaucoma Treatment. *Yale J. Biol. Med.* **2020**, *93*, 347.
3. Kovács-Valasek, A.; Rák, T.; Pöstyéni, E.; Csutak, A.; Gábrriel, R. Three Major Causes of Metabolic Retinal Degenerations and Three Ways to Avoid Them. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 8728, doi:10.3390/IJMS24108728.
4. Kapetanakis, V. V.; Chan, M.P.Y.; Foster, P.J.; Cook, D.G.; Owen, C.G.; Rudnicka, A.R. Global Variations and Time Trends in the Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma (POAG): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br. J. Ophthalmol.* **2016**, *100*, 86–93, doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223.
5. Spaeth, G.L. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br. J. Ophthalmol.* **2021**, *105*, 1–169, doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2021-EGSGUIDELINES.
6. Chi, W.; Li, F.; Chen, H.; Wang, Y.; Zhu, Y.; Yang, X.; Zhu, J.; Wu, F.; Ouyang, H.; Ge, J.; et al. Caspase-8 Promotes NLRP1/NLRP3 Inflammasome Activation and IL-1 β Production in Acute Glaucoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2014**, *111*, 11181–11186, doi:10.1073/PNAS.1402819111.
7. Radomska-Leśniewska, D.M.; Osiecka-Iwan, A.; Hyc, A.; Gózdź, A.; Dąbrowska, A.M.; Skopiński, P. Therapeutic Potential of Curcumin in Eye Diseases. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2019**, *44*, 181–189, doi:10.5114/ceji.2019.87070.
8. Cela, D.; Brignole-Baudouin, F.; Labbé, A.; Baudouin, C. The Trabecular Meshwork in Glaucoma: An Inflammatory Trabeculopathy? *J. Fr. Ophtalmol.* **2021**, *44*, e497–e517, doi:10.1016/J.JFO.2021.09.001.
9. Ayub, J.; Ahmad, J.; Muhammad, J.; Aziz, L.; Ayub, S.; Akram, U.; Basit, I. Glaucoma Detection through Optic Disc and Cup Segmentation Using K-Mean Clustering. *2016 Int. Conf. Comput. Electron. Electr. Eng. ICE Cube 2016 - Proc.* **2016**, 143–147, doi:10.1109/ICECUBE.2016.7495212.
10. Rák, T.; Csutak, A. Complementary Practices in Pharmacy and Their Relation to Glaucoma—Classification, Definitions, and Limitations. *Sci. Pharm.* **2024**, *92*, 16, doi:10.3390/SCIPHARM92010016.
11. Wan, M.J.; Daniel, S.; Kassam, F.; Mutti, G.; Butty, Z.; Kasner, O.; Trope, G.E.; Buys, Y.M. Survey of Complementary and Alternative Medicine Use in Glaucoma Patients. *J. Glaucoma* **2010**, *21*, 79–82, doi:10.1097/IJG.0b013e3182027c0c.
12. Bower, T.N.; Muhsen, S.; Overbury, O.; Birt, C.; Kasner, O. Canadian Ophthalmologists' Opinions

- Concerning Complementary and Alternative Medicine (CAM) Use in Glaucoma. *J. Glaucoma* **2014**, *23*, 430–434, doi:10.1097/IJG.0B013E31827B139D.
13. Hong, C.T.; Yang, Y.L.; Chen, C.C.; Huang, Y.S.; Chen, C.; Chen, F.A. Intraocular Pressure-Lowering Effect of Cordyceps Cicadae Mycelia Extract in a Glaucoma Rat Model. *Int. J. Med. Sci.* **2021**, *18*, 1007, doi:10.7150/IJMS.47912.
 14. Chaudhry, S.; Dunn, H.; Carnt, N.; White, A. Nutritional Supplementation in the Prevention and Treatment of Glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* **2022**, *67*, 1081–1098, doi:10.1016/J.SURVOPHTHAL.2021.12.001.
 15. Amato, R.; Canovai, A.; Melecchi, A.; Maci, S.; Quintela, F.; Fonseca, B.A.; Cammalleri, M.; Dal Monte, M. Efficacy of a Spearmint (*Mentha Spicata* L.) Extract as Nutritional Support in a Rat Model of Hypertensive Glaucoma. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2023**, *12*, doi:10.1167/TVST.12.11.6.
 16. Karhanová, M.; Eliášová, M.; Kuběna, T.; Pešková, H.; Mlčák, P.; Fryšák, Z.; Marešová, K.; Zapletalová, J. ProVens® in the Therapy of Glaucoma and Ocular Hypertension. [ProVens® v Léčbě Glaukomu a Oční Hypertenze]. *Ces. Slov Oftalmol.* **2015**, *71*, 288–292.
 17. Nematollahi, P.; Mehrabani, M.; Karami-Mohajeri, S.; Dabaghzadeh, F. Effects of Rosmarinus Officinalis L. on Memory Performance, Anxiety, Depression, and Sleep Quality in University Students: A Randomized Clinical Trial. *Complement. Ther. Clin. Pract.* **2018**, *30*, 24–28, doi:10.1016/J.CTCP.2017.11.004.
 18. Neves, J.A.; Neves, J.A.; Oliveira, R. de C.M. Pharmacological and Biotechnological Advances with Rosmarinus Officinalis L. **2018**, *28*, 399–413, doi:10.1080/13543776.2018.1459570.
 19. Vieira, L.C.; Moreira, C.P.D.S.; Castro, B.F.M.; Cotta, O.A.L.; Silva, L.M.; Fulgêncio, G.D.O.; Silva-Cunha, A.; Fialho, S.L. Rosmarinic Acid Intravitreal Implants: A New Therapeutic Approach for Ocular Neovascularization. *Planta Med.* **2020**, *86*, 1286–1297, doi:10.1055/A-1223-2525.
 20. Ferreira, J.D.L.M.; Chahud, F.; Ramalho, L.N.; Modulo, C.M.; Vieira, L.C.; Reinach, P.S.; Rodrigues, M.D.L.V.; Cunha, A.S.; Paula, J.S. Rosmarinic Acid Suppresses Subconjunctival Neovascularization in Experimental Glaucoma Surgery. *Curr. Eye Res.* **2014**, *40*, 1134–1140, doi:10.3109/02713683.2014.980911.
 21. Lindheimer, J.B.; Loy, B.D.; O'Connor, P.J. Short-Term Effects of Black Pepper (*Piper Nigrum*) and Rosemary (*Rosmarinus Officinalis* and *Rosmarinus Eriocalyx*) on Sustained Attention and on Energy and Fatigue Mood States in Young Adults with Low Energy. *J. Med. Food* **2013**, *16*, 765–771, doi:10.1089/JMF.2012.0216.
 22. Younes, M.; Aggett, P.; Aguilar, F.; Crebelli, R.; Dusemund, B.; Filipič, M.; Frutos, M.J.; Galtier, P.; Gott, D.; Gundert-Remy, U.; et al. Refined Exposure Assessment of Extracts of Rosemary (E 392) from Its Use as Food Additive. *EFSA J.* **2018**, *16*, doi:10.2903/J.EFSA.2018.5373.
 23. Agarwal, R.; Gupta, S.K.; Agrawal, S.S.; Srivastava, S.; Saxena, R. Oculohypotensive Effects of Foeniculum Vulgare in Experimental Models of Glaucoma. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* **2008**, *52*, 77–83.
 24. Dongare, V.; Kulkarni, C.; Kondawar, M.; Magdum, C.; Haldavnekar, V.; Arvindekar, A. Inhibition of Aldose Reductase and Anti-Cataract Action of Trans-Anethole Isolated from Foeniculum Vulgare Mill. Fruits. *Food Chem.* **2012**, *132*, 385–390, doi:10.1016/j.foodchem.2011.11.005.
 25. Imran, A.; Xiao, L.; Ahmad, W.; Anwar, H.; Rasul, A.; Imran, M.; Aziz, N.; Razzaq, A.; Arshad, M.U.;

- Shabbir, A.; et al. Foeniculum Vulgare (Fennel) Promotes Functional Recovery and Ameliorates Oxidative Stress Following a Lesion to the Sciatic Nerve in Mouse Model. *J. Food Biochem.* **2019**, *43*, doi:10.1111/jfbc.12983.
26. Maksimovic, S.; Tadic, V.; Skala, D.; Zizovic, I. Separation of Phytochemicals from Helichrysum Italicum: An Analysis of Different Isolation Techniques and Biological Activity of Prepared Extracts. *Phytochemistry* **2017**, *138*, 9–28, doi:10.1016/j.phytochem.2017.01.001.
 27. Sala, A.; Recio, M. del C.; Giner, R.M.; Mániz, S.; Tournier, H.; Schinella, G.; Ríos, J.-L. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Helichrysum Italicum. *J. Pharm. Pharmacol.* **2002**, *54*, 365–371, doi:10.1211/0022357021778600.
 28. Antunes Viegas, D.; Palmeira-De-Oliveira, A.; Salgueiro, L.; Martinez-De-Oliveira, J.; Palmeira-De-Oliveira, R. Helichrysum Italicum: From Traditional Use to Scientific Data. *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *151*, 54–65, doi:10.1016/j.jep.2013.11.005.
 29. Szabo, E.; Patko, E.; Vaczy, A.; Molitor, D.; Csutak, A.; Toth, G.; Reglodi, D.; Atlasz, T. Retinoprotective Effects of PACAP Eye Drops in Microbead-Induced Glaucoma Model in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, doi:10.3390/IJMS22168825.
 30. Sappington, R.M.; Carlson, B.J.; Crish, S.D.; Calkins, D.J. The Microbead Occlusion Model: A Paradigm for Induced Ocular Hypertension in Rats and Mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2010**, *51*, 207–216, doi:10.1167/IOVS.09-3947.
 31. Kovacs, K.; Vaczy, A.; Fekete, K.; Kovari, P.; Atlasz, T.; Reglodi, D.; Gabriel, R.; Gallyas, F.; Sumegi, B. PARP Inhibitor Protects Against Chronic Hypoxia/Reoxygenation-Induced Retinal Injury by Regulation of MAPKs, HIF1 α , Nrf2, and NF κ B. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2019**, *60*, 1478–1490, doi:10.1167/IOVS.18-25936.
 32. Kvarik, T.; Mammel, B.; Reglodi, D.; Kovacs, K.; Werling, D.; Bede, B.; Vaczy, A.; Fabian, E.; Toth, G.; Kiss, P.; et al. PACAP Is Protective in a Rat Model of Retinopathy of Prematurity. *J. Mol. Neurosci.* **2016**, *60*, 179–185, doi:10.1007/S12031-016-0797-5.
 33. Sotocinal, S.G.; Sorge, R.E.; Zaloum, A.; Tuttle, A.H.; Martin, L.J.; Wieskopf, J.S.; Mapplebeck, J.C.S.; Wei, P.; Zhan, S.; Zhang, S.; et al. The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for Quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions. *Mol. Pain* **2011**, *7*, 55, doi:10.1186/1744-8069-7-55.
 34. Silva, B.; Gonçalves, L.M.; Braz, B.S.; Delgado, E. Topical Administration of a Nanoformulation of Chitosan-Hyaluronic Acid-Epoetin Beta in a Rat Model of Glaucoma. *Pharm.* **2023**, *16*, 164, doi:10.3390/PH16020164.
 35. Hegarty, D.M.; Carroll, J.R.; Nguyen, D.; Halls, V.S.; Robbins, D.I.; Price, T.J.; Dussor, G.; Aicher, S.A. Resveratrol Increases Tear Production and Spontaneous Ocular Pain after Corneal Abrasion in Male, but Not Female, Rats Using a Preclinical Model of Photorefractive Keratectomy (PRK). *bioRxiv* **2022**, doi:10.1101/2022.01.25.477730.
 36. Schreiber, W.; Olbrisch, A.; Vorwerk, C.K.; König, W.; Behrens-Baumann, W. Combined Topical Fluconazole and Corticosteroid Treatment for Experimental Candida Albicans Keratomycosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2003**, *44*, 2634–2643, doi:10.1167/IOVS.02-1135.
 37. Leal, A.F.G.; Leite, M.C.; Medeiros, C.S.Q.; Cavalcanti, I.M.F.; Wanderley, A.G.; Santos Magalhães, N.S.; Neves, R.P. Antifungal Activity of a Liposomal Itraconazole Formulation in Experimental

- Aspergillus Flavus Keratitis with Endophthalmitis. *Mycopathologia* **2015**, *179*, 225–229, doi:10.1007/S11046-014-9837-2.
38. Kovacs, A.; Atlasz, T.; Werling, D.; Szabo, E.; Reglodi, D.; Toth, G.K. Stability Test of PACAP in Eye Drops. *J. Mol. Neurosci.* **2021**, *71*, 1567, doi:10.1007/S12031-020-01532-9.
 39. Sato, K.; Nishiguchi, K.M.; Maruyama, K.; Moritoh, S.; Fujita, K.; Ikuta, Y.; Kasai, H.; Nakazawa, T. Topical Ocular Dexamethasone Decreases Intraocular Pressure and Body Weight in Rats. *J. Negat. Results Biomed.* **2016**, *15*, 1–6, doi:10.1186/S12952-016-0048-X
 40. Huang, W.; Li, X.; Gao, K.; Zhang, X. Combined Subconjunctival Injection of Dexamethasone for the Management of Acute Primary Angle Closure: A Randomised Controlled Trial. *Br. J. Ophthalmol.* **2020**, *104*, 87–91, doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313473.
 41. Bui, B. V.; He, Z.; Vingrys, A.J.; Nguyen, C.T.O.; Wong, V.H.Y.; Fortune, B. Using the Electroretinogram to Understand How Intraocular Pressure Elevation Affects the Rat Retina. *J. Ophthalmol.* **2013**, *15*, doi:10.1155/2013/262467.
 42. Bayer, A.U.; Danias, J.; Brodie, S.; Chen, B.; Shen, F.; Podos, S.M.; Mittag, T.W.; Bayer, A.U.; Maag, K.P. Electroretinographic Abnormalities in a Rat Glaucoma Model with Chronic Elevated Intraocular Pressure. *Exp. Eye Res.* **2001**, *72*, 667–677, doi:10.1006/EXER.2001.1004.
 43. Guo, L.; Normando, E.M.; Nizari, S.; Lara, D.; Francesca Cordeiro, M. Tracking Longitudinal Retinal Changes in Experimental Ocular Hypertension Using the CSLO and Spectral Domain-OCT. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2010**, *51*, 6504, doi:10.1167/IOVS.10-5551.
 44. Mangan, B.G.; Al-Yahya, K.; Chen, C. Te; Gionfriddo, J.R.; Powell, C.C.; Dubielzig, R.R.; Ehrhart, E.J.; Madl, J.E. Retinal Pigment Epithelial Damage, Breakdown of the Blood-Retinal Barrier, and Retinal Inflammation in Dogs with Primary Glaucoma. *Vet. Ophthalmol.* **2007**, *10 Suppl 1*, 117–124, doi:10.1111/J.1463-5224.2007.00585.X.
 45. Liu, G.; Keyal, K.; Wang, F. Interocular Symmetry of Vascular Density and Association with Central Macular Thickness of Healthy Adults by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci. Reports* **2017**, *7*, 1–9, doi:10.1038/s41598-017-16675-w.
 46. You, Q.S.; Chan, J.C.H.; Ng, A.L.K.; Choy, B.K.N.; Shih, K.C.; Cheung, J.J.C.; Wong, J.K.W.; Shum, J.W.H.; Ni, M.Y.; Lai, J.S.M.; et al. Macular Vessel Density Measured With Optical Coherence Tomography Angiography and Its Associations in a Large Population-Based Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2019**, *60*, 4830–4837, doi:10.1167/IOVS.19-28137.
 47. Patko, E.; Szabo, E.; Vaczy, A.; Molitor, D.; Tari, E.; Li, L.; Csutak, A.; Toth, G.; Reglodi, D.; Atlasz, T. Protective Effects of Pituitary Adenylate-Cyclase-Activating Polypeptide on Retinal Vasculature and Molecular Responses in a Rat Model of Moderate Glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 13256, doi:10.3390/IJMS241713256.
 48. Nie, X.; Li, C.; Hu, S.; Xue, F.; Kang, Y.J.; Zhang, W. An Appropriate Loading Control for Western Blot Analysis in Animal Models of Myocardial Ischemic Infarction. *Biochem. Biophys. Reports* **2017**, *12*, 108, doi:10.1016/J.BBREP.2017.09.001.
 49. Ganapathy-Kanniappan, S. Analysis of GAPDH – Native Protein. *Adv. GAPDH Protein Anal. A Funct. Biochem. Approach* **2017**, 17–26, doi:10.1007/978-981-10-7342-7_3.
 50. Shen, Y.; Zhao, H.; Wang, Z.; Guan, W.; Kang, X.; Tai, X.; Sun, Y. Silibinin Declines Blue Light-Induced

- Apoptosis and Inflammation through MEK/ERK/CREB of Retinal Ganglion Cells. **2019**, *47*, 4059–4065, doi:10.1080/21691401.2019.1671430.
51. Risner, M.L.; Pasini, S.; McGrady, N.R.; Calkins, D.J. Bax Contributes to Retinal Ganglion Cell Dendritic Degeneration During Glaucoma. *Mol. Neurobiol.* **2022**, *59*, 1366–1380, doi:10.1007/S12035-021-02675-5
 52. Wang, H.; Xu, J.; Lazarovici, P.; Quirion, R.; Zheng, W. CAMP Response Element-Binding Protein (CREB): A Possible Signaling Molecule Link in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Front. Mol. Neurosci.* **2018**, *11*, 255, doi:10.3389/FNMOL.2018.00255.
 53. Miranda, M.; Morici, J.F.; Zanoni, M.B.; Bekinschtein, P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front. Cell. Neurosci.* **2019**, *13*, 363, doi:10.3389/FNCEL.2019.00363
 54. Lambert, W.S.; Pasini, S.; Collyer, J.W.; Formichella, C.R.; Ghose, P.; Carlson, B.J.; Calkins, D.J. Of Mice and Monkeys: Neuroprotective Efficacy of the P38 Inhibitor BIRB 796 Depends on Model Duration in Experimental Glaucoma. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, doi:10.1038/S41598-020-65374-6.
 55. Pandur, E.; Major, B.; Rák, T.; Sipos, K.; Csutak, A.; Horváth, G. Linalool and Geraniol Defend Neurons from Oxidative Stress, Inflammation, and Iron Accumulation in In Vitro Parkinson's Models. *Antioxidants* **2024**, *13*, 917, doi:10.3390/ANTIOX13080917

8. Publikációk jegyzéke

Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények:

1. **Rák, T.**; Patkó, E.; Szabó, E.; Váczy, A.; Molitor, D.; Reglődi, D.; Csutak, A.; Atlasz, T. *Combined Herbal Eye Drops Exhibit Neuroprotective and Intraocular Pressure-Reducing Effects in a Glaucoma Rat Model*. *Antioxidants* 2025, 14, 549, doi:10.3390/ANTIOX14050549. (IF: 6,6)
2. **Rák, T.**; Csutak, A. Complementary Practices in Pharmacy and Their Relation to Glaucoma—Classification, Definitions, and Limitations. *Sci. Pharm.* 2024, 92, 16, doi:10.3390/SCIPHARM92010016. (IF: 2,5)

Egyéb tudományos közlemények:

3. Werling, D.; **Rák, T.**; Kanász, G; Göbl, A.; Borbély, G.; Csutak, A. *Exploring hyperbaric oxygen therapy for central retinal artery occlusion beyond 24 h: case report*. *Ther Adv Ophthalmol.* 2026, doi: 10.1177/25158414251405382. (IF: 2,3)
4. **Rák, T.**; Hegedűs, A.; Molnár, E.; Csutak, A. *Translation and Cultural Adaptation of the I-CAM-Q: The First Hungarian Version for Assessing Complementary and Alternative Medicine Use*. *BMC Complement. Med. Ther.* 2025, doi:10.1186/S12906-025-05220-2. (IF: 3,4)
5. **Rák, T.**; Hargitai, R.; Sonnevend, Á.; Csutak, A.; Szalai, E. *Beauveria Bassiana Keratitis - the First Hungarian Case Report*. *BMC Ophthalmol.* 2025, 25, doi:10.1186/S12886-025-04493-Y. (IF: 1,7)
6. **Rák, T.**, Csutak, A. *Centella asiatica* kivonat szerepe a szemhéj plazma szublimáció utókezelésében. *Farmakognózi Hírek*, 2025, 20(74), 19–23. (IF nem elérhető)
7. Pandur, E.; Heilmann, L.; Szilágyi-Utczás, M.; **Rák, T.**; Sipos, K.; Csutak, A.; Horváth, G. *Sweet Orange Essential Oil and (+)-Limonene Prevent Oxidative Stress, Reduce Inflammation, and Apoptosis in Differentiated SH-SY5Y Neuroblastoma/BV-2 Microglia Co-Culture Neurodegeneration Models*. *BMC Complement. Med. Ther.* 2025, 26, 14, doi:10.1186/S12906-025-05215-Z. (IF: 3,4)
8. **Rák, T.**; Csutak, A. *Reevaluating the Safety of Chamomile Poultices in Ophthalmic Care*. *Front. Pharmacol.* 2025, 16, PMID: 1580586, doi:10.3389/fphar.2025.1580586 (IF: 4,8)
9. **Rák, T.**; Kovács-Valasek, A.; Pöstyéni, E.; Gábrriel, R.; Csutak, A. *Low Vision Rehabilitation and Eye Exercises: A Comprehensive Guide to Tertiary Prevention of Diabetic Retinopathy*. *Life* 2025, 15, 857. <https://doi.org/10.3390/life15060857> (IF: 3,4)
10. Pandur, E.; Major, B.; **Rák, T.**; Sipos, K.; Csutak, A.; Horváth, Gy. *Linalool and Geraniol Defend Neurons from Oxidative Stress, Inflammation, and Iron Accumulation in In Vitro Parkinson's Models*. *Antioxidants* 2024, 13, 917. <https://doi.org/10.3390/antiox13080917> (IF: 6,6)
11. **Rák T.**, Csutak, A. *Exploring novel pharmacological trends: Natural compounds in dry eye disease management*. *Acta Pharm.* 2024, 74(3):383-404. doi: 10.2478/acph-2024-0028. PMID: 39279530. (IF: 1,4)

12. Csutak, A.; **Rák, T.**; Hámor, A.; Sükösd, A.K.; Kardos, Z.; Halmosi, Á.; Rend, P.; Bátor, Gy. *First Clinical Experiences with PreserFlo™ MicroShunt Implantation. [Első Hazai Klinikai Tapasztalatok PreserFlo™ MicroShunt Implantációval]. Szemeszet* 2024, 161, 30–37, doi:10.55342/SZEMHUNGARICA.2024.161.1.30. (IF nem elérhető)
13. **Rák, T.**, Csutak, A. *Péczeley Ignác öröksége: a colobomától a mesterséges intelligenciáig* [The legacy of Ignác Péczely: from coloboma to artificial intelligence]. *Orv Hetil.* 2024, 165(22):872-880. doi: 10.1556/650.2024.HO2785. PMID: 38824617. (IF: 0,9)
14. **Rák, T.**, Kovács-Valasek, A., Pöstyéni, E., Csutak, A., Gábrriel, R. *Complementary Approaches to Retinal Health Focusing on Diabetic Retinopathy.* *Cells.* 2023, 12(23):2699. doi: 10.3390/cells12232699. PMID: 38067127; PMCID: PMC10705724. (IF: 5,1)
15. Kovács-Valasek, A., **Rák, T.**, Pöstyéni, E., Csutak, A., Gábrriel, R. *Three Major Causes of Metabolic Retinal Degenerations and Three Ways to Avoid Them.* *Int J Mol Sci* 2023, 24:8728. <https://doi.org/10.3390/IJMS24108728> (IF: 4,9)
16. Hámor, A., Markó, R., **Rák, T.**, Csutak, A. *A szteroidterápia hatása az intraocularis nyomásra.* *Orv Hetil.* 2022, 163(34):1345-1352. doi: 10.1556/650.2022.32548. PMID: 35988086. (IF: 0,6)
17. Tóth, N., Szalai, E., **Rák, T.**, Lillik, V., Nagy, A., Csutak, A. *Reliability and clinical applicability of a novel tear film imaging tool.* *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021, 259(7):1935-1943. doi: 10.1007/s00417-021-05162-8. PMID: 33779800; PMCID: PMC8277647. (IF: 3,535)

Az értekezés témájából elkészült szabadalmi bejelentési kérelmek:

1. **Rák, T.**; Atlasz, T.; Váczy, A.; Csutak, A. *Kombinációs készítmény terápiás alkalmazásra – Magyar szabadalmi bejelentési kérelem, Bejelentés napja: 2025.02.04., Bejelentés ügyszáma: P2500037, Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala*
2. **Rák, T.**; Atlasz, T.; Váczy, A.; Csutak, A. *Kombinációs készítmény terápiás alkalmazásra – Nemzetközi szabadalmi bejelentési kérelem, Bejelentés napja: 2026.01.30., Bejelentés ügyszáma: PCT/HU2026/050006, Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala*

Tudományos folyóiratcikk: **17**

H-index: **6**

i10-index: **5**

Idézettség: **110**

Összesített impakt faktor (MTMT): **51,135**

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőimnek: **Prof. Dr. Csutak Adrienne** egyetemi tanárnak, mint a Pécsi Tudományegyetem Szemészeti Klinika igazgatójának és **Prof. Dr. Atlasz Tamás** egyetemi tanárnak, mint a Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar Sporttudományi és Testnevelési Intézet igazgatójának, és a HUN-REN-PTE PACAP Retina Kutatócsoport vezetőjének az érdeklődési körömnék megfelelő témaválasztásukért, a PhD képzés alatti témavezetésükért és mentorálásuk alatti sok segítő útmutatásért.

Ezen munka nem jöhetett volna létre a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Anatómia Intézet **HUN-REN-PTE PACAP Retina Kutatócsoport** többi tagja nélkül sem: **Prof. Dr. Reglődi Dórának**, **Dr. Váczy Alexandrának**, **Dr. Szabó Edinának**, **Dr. Patkó Evelinnek**, **Molitor Dorottyanak**, **Dr. Bosnyák Ineznek**, **Tari Enikőnek** és **Lina Li-nek** hálásan köszönöm a kutatási hely biztosítását és a kutatómunkám során a sok fáradhatatlan támogatásukat, szakmai segítségüket és tanácsaikat.

Hálánk fejezzük ki **Prof. Dr. Tóth Gábornak** és a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Orvosi Vegytani Intézet munkatársainak a készítményünk hatóanyagának kvalitatív analíziséért.

Köszönjük a publikálási lehetőséget és szakmai együttműködést a Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar Biológiai Intézet Neurobiológiai Tanszék munkatársainak: **Prof. Dr. Gábor Róbertnek** és **Dr. Pöstyéni Etelkának**, illetve a Molekuláris biológiai és Mikrobiológiai Tanszéken dolgozó **Dr. Kovács-Valasek Andrea** adjunktusnőnek.

Szeretnénk kifejezni mély hálánkat és köszönetünket **Dr. Horváth Györgyinek**, **Dr. Pandur Edinának** és kutatócsoportjuknak a PTE Klinikai Központ és a PTE Gyógyszerésztudományi Kar Kollaborációs pályázat keretében Parkinson-sejtmodellel végzett közös kutatásunkban nyújtott kiemelkedő munkájukért.

Végül, de nem utolsó sorban hálás vagyok a **PTE Szemészeti Klinikán** dolgozó kollégáimnak a sok támogatásért és köszönöm **családomnak**, hogy mindig mindenben mellettem álltak, támogattak.

A munka támogatói

Ezt a kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap FK129190, K135457; a Nemzeti Agykutató Program NAP3.HUN-REN TKI14016; TKP2021-EGA-32 támogatta. A cikk publikációját a szerzők tudományos és kutatási elismerési ösztöndíja is támogatta a Pécsi Tudományegyetem részéről (Pécsi Tudományegyetem Kutatói Ösztöndíj (EKÖP), ösztöndíj száma: EKÖP-24-4-I-PTE-170). A munka továbbá a PTE Innováció PoC pályázat, valamint a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar és Klinikai Központ Kollaborációs pályázat (PTE GYTK-KK Kollab 2024, és PTE GYTK-KK Kollab 2025, Dr. Horváth Györgyi) finanszírozásában valósult meg.