

## Значение митохондриальной дисфункции в стабилизации глаукомного процесса

© А.С. ВЛАСОВА<sup>1,4</sup>, Т.Н. МАЛИШЕВСКАЯ<sup>2</sup>, С.А. ПЕТРОВ<sup>1,3</sup>, Д.Г. ГУБИН<sup>5</sup>, С.Ю. ПЕТРОВ<sup>2</sup>,  
Ю.Е. ФИЛИПОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», Тюмень, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Тюменский научный центр Сибирского отделения РАН», Тюмень, Россия;

<sup>4</sup>ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

### РЕЗЮМЕ

Множество ключевых аспектов нейродегенерации ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при глаукоме фокусируются на митохондриальной дисфункции. Понимание механизмов и взаимосвязи между структурными и функциональными изменениями в митохондриях было бы полезно для разработки, связанной с митохондриями терапевтической стратегии защиты ГКС от глаукомной нейродегенерации.

**Цель исследования.** Выяснить степень выраженности митохондриальной дисфункции у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и оценить возможность стабилизации глаукомного процесса за счет улучшения функциональной активности митохондрий, их энергообразующей функции на фоне терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 80 пациентов с ПОУГ развитой стадии с компенсированным внутриглазным давлением и 20 здоровых добровольцев. Степень выраженности митохондриальной дисфункции определяли по уровню активности митохондриальных ферментов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ) — в лимфоцитах периферической крови при цитохимическом исследовании и цитоморфоденситометрии. Пациенты основной группы получали последовательную терапию препаратом Мексидол по следующей схеме: Мексидол раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл по 300 мг в сутки внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим назначением таблеток Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 56 дней. Стабилизацию глаукомной оптической нейропатии на фоне лечения оценивали с помощью комплекса периметрических, электрофизиологических, структурно-топографических методов в сроки 14, 56 и 90 дней.

**Результаты.** На фоне последовательной терапии у пациентов основной группы выявлено значимое увеличение активности митохондриальных ферментов по сравнению с исходным уровнем через 14 и 56 дней с плавным регрессом к концу периода наблюдения (через 90 дней), которое сопровождалось увеличением количества митохондрий, повышением их оптической плотности при цитоморфоденситометрии. Улучшение ферментативной активности митохондриальных ферментов в сроки 14 и 56 дней сопровождалось положительной динамикой структурно-функциональных показателей сетчатки по данным статической периметрии, оптической когерентной томографии и комплексу электро-физиологических исследований.

**Заключение.** Полученные данные могут использоваться для оптимизации терапии ПОУГ за счет уменьшения митохондриальной дисфункции и стабилизации глаукомной оптической нейрооптикопатии.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, митохондриальная дисфункция, сукцинатдегидрогеназа,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа, цитоморфоденситометрия, Мексидол.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Власова А.С. — e-mail: okula-83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

Малишевская Т.Н. — e-mail: malishevskoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Петров С.А. — e-mail: tumiki@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-2299>

Губин Д.Г. — e-mail: dgubin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2028-1033>

Петров С.Ю. — e-mail: glaucomatosis@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Филиппова Ю.Е. — e-mail: julia180592@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5035-3128>

**Автор, ответственный за переписку:** Власова Анастасия Сергеевна — e-mail: okula-83@mail.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Власова А.С., Малишевская Т.Н., Петров С.А., Губин Д.Г., Петров С.Ю., Филиппова Ю.Е. Значение митохондриальной дисфункции в стабилизации глаукомного процесса. *Вестник офтальмологии*. 2024;140(4):48–57.

<https://doi.org/10.17116/oftalma202414004148>

## The role of mitochondrial dysfunction in the stabilization of the glaucomatous process

© A.S. VLASOVA<sup>1,4</sup>, T.N. MALISHEVSKAYA<sup>2</sup>, S.A. PETROV<sup>1,3</sup>, D.G. GUBIN<sup>5</sup>, S.YU. PETROV<sup>2</sup>, YU.E. FILIPPOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup>Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research Center Tyumen Scientific Center of the Siberian Branch of RAS, Tyumen, Russia;

<sup>4</sup>Tyumen Regional Ophthalmology Dispensary, Tyumen, Russia;

<sup>5</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

**ABSTRACT**

Many key aspects of retinal ganglion cell (RGC) neurodegeneration in glaucoma are associated with mitochondrial dysfunction. Understanding the mechanisms and relationships between structural and functional changes in mitochondria would be beneficial for developing mitochondria-targeted therapeutic strategies to protect RGCs from glaucomatous neurodegeneration.

**Purpose.** This study determines the extent of mitochondrial dysfunction in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and evaluates the potential for stabilizing the glaucomatous process by improving mitochondrial functional activity and energy production by therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250.

**Material and methods.** The study included 80 patients with moderate POAG with compensated intraocular pressure and 20 healthy volunteers. The extent of mitochondrial dysfunction was assessed by measuring the activity levels of mitochondrial enzymes: succinate dehydrogenase (SDH) and  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase ( $\alpha$ -GPDH) in peripheral blood lymphocytes using cytochemical analysis and cytometric morphology and density analysis (cytomorphodensitometry). Patients in the main group received sequential therapy with Mexidol as follows: Mexidol solution for intravenous and intramuscular administration at 50 mg/ml, 300 mg daily intramuscularly for 14 days, followed by Mexidol FORTE 250 tablets, one tablet three times daily for 56 days. Stabilization of glaucomatous optic neuropathy during treatment was evaluated using a comprehensive set of perimetric, electrophysiological, and structural-topographical methods at 14, 56, and 90 days.

**Results.** Sequential therapy in the main group resulted in a significant increase in mitochondrial enzyme activity at 14 and 56 days compared to baseline, with a gradual regression by the end of the observation period (90 days). This was accompanied by an increase in the number of mitochondria and an increase in their optical density as measured by cytomorphodensitometry. The improvement in mitochondrial enzyme activity at 14 and 56 days was associated with positive changes in the structural and functional parameters of the retina, as evidenced by static perimetry, optical coherence tomography, and a series of electrophysiological tests.

**Conclusion.** The obtained data can be used to optimize POAG therapy by reducing mitochondrial dysfunction and stabilizing glaucomatous optic neuropathy.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma, mitochondrial dysfunction, succinate dehydrogenase,  $\alpha$ -glycerophosphate dehydrogenase, cytomorphodensitometry, Mexidol.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Vlasova A.S. — e-mail: okula-83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

Malishevskaya T.N. — e-mail: malishevskoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Petrov S.A. — e-mail: tumiki@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-2299>

Gubin D.G. — e-mail: dgubin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2028-1033>

Petrov S.Yu. — e-mail: glaucomatosis@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Filippova Yu.E. — e-mail: julia180592@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5035-3128>

**Corresponding author:** Vlasova A.S. — e-mail: okula-83@mail.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Vlasova AS, Malishevskaya TN, Petrov SA, Gubin DG, Petrov SYu, Filippova YuE. The role of mitochondrial dysfunction in the stabilization of the glaucomatous process. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2024;140(4):48–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202414004148>

Многие нейродегенеративные возрастные заболевания, к которым относится глаукома, имеют общие патологические механизмы, такие как окислительное повреждение и митохондриальная дисфункция [1]. Известно, что митохондрии в значительной степени накапливаются в немиелинизированной части аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в решетчатой пластинке, которая является основной мишенью повышенного внутриглазного давления, индуцирующего глаукоматозное повреждение зрительного нерва [1, 2]. Возникающая в результате гипоксия сетчатки приводит к увеличению выработки активных форм кислорода, что, в свою очередь, способствует окислению внутриклеточных липидов, белков и ДНК, высвобождению воспалительных цитокинов.

Накопленные за последнее десятилетие результаты исследований указывают, что нарушенная динамика митохондрий, метаболический стресс и/или митохондриальная дисфункция, вызванные факторами риска глаукомы, имеют решающее значение для дегенерации ГКС при экспериментальной глаукоме [3–6].

**Диагностика митохондриальных нарушений.** В диагностике митохондриальных нарушений определяющее значение имеют цитохимические методы, основанные на определении активности ферментов в лимфоцитах периферической крови. В последние годы появился адекватный, относительно простой и малотравматичный количественный цитохимический метод исследования митохондриальных ферментов, достоверно отражающий полисистемное состояние энергетического обмена клеток и тканей. Работы в области клинической цитохимии с его использованием показали, что метаболические изменения лимфоцитов крови в значительной степени отражают аналогичные сдвиги в других клетках организма [7–9].

Наиболее информативными ферментами, определяющими функциональную активность митохондрий лимфоцитов, являются сукцинатдегидрогеназа (СДГ) и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа ( $\alpha$ -ГФДГ). Выбор этих энзимов определяется их ключевой ролью в аэробном и анаэробном энергообеспечении клетки, а также тем, что изменение их активности

является маркером митохондриальной дисфункции. СДГ — маркер цикла Кребса митохондрий и основного энергообмена клетки, ее активность характеризует в целом уровень активности ферментов дыхательной цепи.  $\alpha$ -ГФДГ — челночный шунт, соединяющий гликолиз и цикл Кребса для полного окисления пирувата в митохондриях, а также отражающий обмен фосфолипидов [9, 10].

#### **Методы лечения митохондриальной дисфункции.**

Несмотря на широко признанную значимость дисфункции и потери митохондрий при офтальмологических заболеваниях, эффективные методы лечения для предотвращения митохондриальной дисфункции изучены недостаточно. Доступные в настоящее время методы лечения митохондриальных заболеваний ограничены, однако в обзоре G. Kuang и соавт. (2023) авторы описывают потенциальные стратегии лечения, ориентированные на митохондрии, и обсуждают их полезность для использования при ПОУГ [11].

Ткани глаза постоянно подвергаются воздействию естественного и искусственного света, который является основным источником окислительного повреждения [12, 13]. Эффективными в таких условиях будут препараты, которые не только предотвращают нейрональное повреждение ганглиозных клеток сетчатки, но и воздействуют на все звенья патогенеза, запускаемые ишемией [14].

Одним из таких препаратов является референтный (оригинальный) препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), относящийся к группе антигипоксантов и антиоксидантов. Наиболее важными компонентами механизма действия препарата являются его антигипоксантные, антиоксидантные, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [15–22]. Учитывая широкий спектр фармакологической активности препарата, можно предположить позитивное действие Мексидола при глаукомной оптической нейропатии для выравнивания митохондриального гомеостаза и сохранения жизнеспособности и функциональной активности нейронов сетчатки и зрительного нерва.

Цель исследования — выяснить степень выраженности митохондриальной дисфункции у пациентов с ПОУГ и оценить возможность стабилизации глаукомного процесса за счет улучшения функциональной активности митохондрий, их энергообразующей функции на фоне терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250.

## **Материал и методы**

В исследование эффективности и безопасности последовательного применения препарата Мексидол

у пациентов с ПОУГ (протокол заседания этического комитета ТюмНЦ СО РАН №9 от 01.09.23) было включено 80 пациентов с ПОУГ развитой стадии и 20 «условно здоровых» добровольцев без глаукомы. По возрастным и гендерным признакам группы пациентов с ПОУГ и контрольная группа были репрезентативны. Среди пациентов с глаукомой было 48 женщин и 32 мужчины (средний возраст —  $57,05 \pm 4,2$  года), среди добровольцев без глаукомы — 12 женщин и восемь мужчин (средний возраст —  $58,75 \pm 4,9$  года). Всем пациентам с глаукомой проводили комплекс морфофункциональных и лабораторных методов. Для исследования световой чувствительности зрительного анализатора и выявления изменений в поле зрения проводилась статическая автоматическая периметрия (САП), регистрация индекса осцилляторных потенциалов (ИОП), зрительно вызванных корковых потенциалов на реверсивный шахматный паттерн (ПЗВП); паттерн-электроретинография (ПЭРГ). Исследование структурно-топографических изменений слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток сетчатки проводилось с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ).

О степени выраженности митохондриальной дисфункции судили по уровню активности митохондриальных ферментов — СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ.

Цитохимическое исследование активности митохондриальных ферментов осуществляли методом светового микроскопирования с помощью наборов реактивов производства компании «Химтехмаш» и Федерального государственного унитарного предприятия «ИРЕА» (Россия) по методике Пирса в модификации Р.П. Нарциссова [23]. Активность ферментов выражали в условных единицах (гранулы/клетка), соответствующих среднему числу гранул формазана в клетке. Кроме светового микроскопирования продукты реакции при выявлении активности СДГ исследовали в анализаторе изображения клетки «Диа-Морф» цитоморфоденситометрическим методом [10]. В связи с локализацией СДГ только в митохондриях геометрические размеры депозитов мы рассматривали как размеры митохондрий, а оптическую плотность депозитов — как интенсивность ферментативной реакции, т.е. активность фермента или функциональную активность митохондрий. Если в световом микроскопе подсчитывали количество гранул продукта реакции — формазана — независимо от их размера и интенсивности ферментной реакции, то в анализаторе исследовали размеры митохондрий, их оптическую плотность.

Общая группа пациентов с глаукомой была разделена на две группы сравнения: основную ( $n=40$ ) и контрольную ( $n=40$ ). Пациентам основной группы дополнительно к местному гипотензивному лечению назначена последовательная терапия по следующей схеме: Мексидол раствор для внутривенного и вну-

**Таблица 1.** Сравнительный анализ оцениваемых параметров у пациентов с ПОУГ и лиц без глаукомы соответствующего возраста  
**Table 1.** Comparative analysis of assessed parameters in patients with POAG and age-matched controls

Показатель	Здоровые добровольцы без глаукомы	ПОУГ	<i>p</i>
Активность СДГ, у. е., $M \pm SD$	18,98±1,1	16,2±1,2	<0,001
Активность $\alpha$ -ГФДГ, у. е., Me [25-й; 75-й перцентили]	12,1 [11,1; 13,1]	16,2 [15,2; 17,1]	<0,001
САП, дБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	-1,4 [-2; -1,1;]	-7,2 [-8,8; -5,5]	<0,001
Avg.GCC, мкм, $M \pm SD$	84,9±6,4	71,6±3,2	<0,001
GLV,%, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [5,1; 6,1]	14,5 [13,4; 15,7]	<0,001
FLV,%, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,2; 1,8]	6,3 [5,7; 7,3]	<0,001
ИОП, $M \pm SD$	11,6±1,3	7,2±0,8	<0,001
ПЭРГ_АР50, мкВ, Me [25-й; 75-й перцентили]	7,2 [6,2; 7,9]	2,1 [1,8; 2,6]	<0,001
ПЭРГ_ЛР50, мс, Me [25-й; 75-й перцентили]	55,5 [54,4; 57]	73,5 [72,7; 75,5]	<0,001
ПЭРГ_АН95, мкВ, $M \pm SD$	9,7±1,2	5,5±1,1	<0,001
ПЭРГ_ЛН95, мс, Me [25-й; 75-й перцентили]	97,8 [95,6; 100,4]	99,4 [97,3; 117,3]	0,012
ПЗВП_АР100, мкВ, Me [25-й; 75-й перцентили]	18,4 [16,2; 19,6]	9,2 [8,9; 10,1]	<0,001
ПЗВП_ЛР60, мс, Me [25-й; 75-й перцентили]	119,7 [117,6; 126,1]	134,5 [125,2; 137,2]	<0,001

тримышечного введения, 50 мг/мл по 300 мг внутримышечно (в/м) 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим назначением таблеток Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день на 56 дней [21]. Внутриглазное давление в обеих группах было компенсировано назначением местных бета-адреноблокаторов 2 раза в день и аналогов простагландина 1 раз в день вечером. По соматическому статусу и местному гипотензивному лечению группы были сопоставимы.

*Критериями исключения* пациентов из исследования были дегенеративные заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, наследственные заболевания, ассоциированные с врожденными мутациями в митохондриальном геноме (первичная митохондриальная дисфункция), острые и хронические воспалительные заболевания глаз (переднего и заднего отделов), оперативные вмешательства и повреждения органа зрения, наследственные дегенеративные заболевания глаз (переднего и заднего отделов), декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний, прием антиоксидантов и/или ноотропных препаратов за 6 мес до включения в исследование, гиперчувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату или к любому из вспомогательных веществ.

В качестве критериев эффективности последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 использовали клинико-функциональные, морфометрические и цитохимические показатели.

Дизайн исследования включал четыре визита: первый — для отбора пациентов, отвечающих критериям включения, второй — через 14 дней после окончания парентерального введения препарата Мексидол, третий — через 56 дней после окончания перорального приема препарата, заключительный — через 90 дней после завершения курса последовательной терапии.

В исследовании были определены две первичные конечные точки на фоне лечения: 1) уменьшение выраженности митохондриальной дисфункции — повышение основного энергообмена митохондрий за счет повышения активности митохондриальных ферментов (СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ) и увеличение оптической плотности митохондрий при цитоморфометрическом исследовании лимфоцитов периферической крови; 2) число пациентов, у которых наблюдалась стабилизация глаукомной оптической нейропатии на основании динамических изменений индекса среднего отклонения фоточувствительности сетчатки (mD) по данным САП, индексов глобальных и фокальных потерь объема ганглиозных клеток (GLV и FLV) по данным ОКТ. Эти конечные точки были оценены для пациентов с ПОУГ обеих групп сравнения.

Кроме того, в исследовании было оценено несколько вторичных конечных точек влияния длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на динамику: нейронной активности сетчатки и зрительного нерва (улучшение амплитудных и фазовых характеристик компонентов ПЭРГ и ПЗВП) и ретиальной гипоксии на фоне последовательной терапии (улучшение ИОП).

*Статистический анализ* был выполнен в программе IBM SPSS 28. Количественные переменные представлены в виде среднеарифметического значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении, оцененном с помощью критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении динамики количественных переменных в зависимости от распределения использовали многомерный анализ дисперсии (MANOVA) или критерий Фридмана. Корреляционный анализ был выполнен с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Показатели активности СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ лимфоцитов периферической крови у пациентов с ПОУГ и «условно здоровых» добровольцев**Table 2.** Activity levels of SDH and  $\alpha$ -GPDH in peripheral blood lymphocytes of POAG patients and conditionally healthy volunteers

Показатель	«Условно здоровые» добровольцы без глаукомы, $n=20$	Пациенты с ПОУГ развитой стадии, $n=80$	$p$
СДГ, у. е., $M \pm SD$	18,98 $\pm$ 1,1	16,2 $\pm$ 1,2	<0,001
$\alpha$ -ГФДГ, у. е., $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	12,1 [11,1; 13,1]	6,3 [5,2; 7,1]	<0,001

*Примечание.* Условные единицы ферментативной активности лимфоцитов соответствуют среднему числу гранул формазана, являющегося продуктом цитохимической реакции.  $p$  — значимые различия с группой «условно здоровых» добровольцев без глаукомы аналогичного возраста.

**Таблица 3.** Корреляции активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови, структурных изменений митохондрий с длительностью глаукомного процесса и морфофункциональными характеристиками сетчатки и зрительного нерва у пациентов с глаукомой**Table 3.** Correlations between mitochondrial enzyme activity in peripheral blood lymphocytes, structural changes in mitochondria, duration of the glaucoma process, and morphofunctional characteristics of the retina and optic nerve in glaucoma patients

Показатели функциональной активности митохондрий	Длительность ПОУГ, годы	САП mD, mean, дБ	ПЭРГ AP50	ПЭРГ AN95	ИОП	RGC Average, мкм	GLV, %	FLV, %
Активность СДГ, у. е.:								
коэффициент корреляции	-0,756	0,007	0,685	0,67	0,524	0,583	-0,615	-0,57
$p$	<0,01	0,95	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Активность $\alpha$ -ГФДГ, у. е.:								
коэффициент корреляции	-0,235	0,072	0,786	0,714	0,678	0,454	-0,666	-0,548
$p$	0,020	0,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Оптическая плотность гранул и депозитов митохондрий:								
коэффициент корреляции	-0,361	-0,265	-0,187	-0,274	-0,192	0,541	-0,791	-0,634
$p$	0,049	0,001	0,022	0,034	0,018	0,034	0,001	<0,01

**Таблица 4.** Динамика активности митохондриальных ферментов у пациентов с глаукомой в группах сравнения,  $M \pm SD$ **Table 4.** Changes over time in mitochondrial enzyme activity in glaucoma patients across comparison groups,  $M \pm SD$ 

Активность митохондриальных ферментов	Возрастная норма	Исходный уровень до лечения	Основная группа ( $n=40$ ; средний возраст — 59,7 $\pm$ 4,2 года), получали дополнительно к местной гипотензивной терапии			Контрольная группа ( $n=40$ ; средний возраст — 58,1 $\pm$ 5,1 года), только местная гипотензивная терапия		
			Мексидол в/м	Мексидол Форте <i>per os</i>	После окончания курса	14 дней	56 дней	90 дней
			14 дней	56 дней	90 дней	14 дней	56 дней	90 дней
Активность СДГ, у. е.	19,21 $\pm$ 0,37	15,81 $\pm$ 0,59 <sup>#</sup>	18,24 $\pm$ 0,12 <sup>*^</sup>	19,12 $\pm$ 0,16 <sup>*^</sup>	17,37 $\pm$ 0,59 <sup>*^#</sup>	15,35 $\pm$ 0,03 <sup>^#</sup>	14,21 $\pm$ 0,18 <sup>^#</sup>	13,45 $\pm$ 0,61 <sup>*^#</sup>
Активность $\alpha$ -ГФДГ, у. е.	12,46 $\pm$ 0,14	7,36 $\pm$ 0,18 <sup>#</sup>	8,19 $\pm$ 0,21 <sup>*^#</sup>	11,42 $\pm$ 0,44 <sup>*^</sup>	10,51 $\pm$ 0,29 <sup>*^#</sup>	7,32 $\pm$ 0,12 <sup>^#</sup>	7,21 $\pm$ 0,26 <sup>^#</sup>	6,58 $\pm$ 0,17 <sup>*^#</sup>
Улучшение морфоденситометрических параметров			Увеличение количества митохондрий, площади и оптической плотности гранул и депозитов, увеличение очагов ферментативной активности по сравнению с исходным уровнем			—		

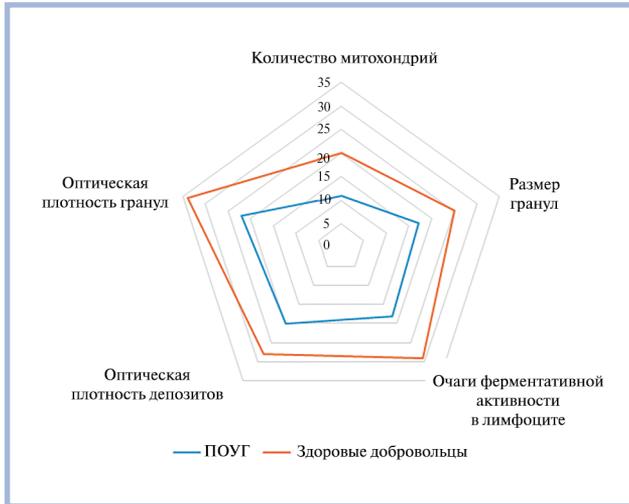
*Примечание.* Здесь и в табл. 5, 6: \* — значимость отличия показателя в пределах группы по сравнению с исходным уровнем,  $p < 0,05$ ; ^ — значимость различия между группами в один и тот же временной промежуток,  $p < 0,05$ ; # — значимость отличия показателя по сравнению с нормой,  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты сравнительного анализа активности ферментов СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ лимфоцитов периферической крови, периметрических индексов, морфометрических и электрофизиологических показателей у «условно здоровых» добровольцев

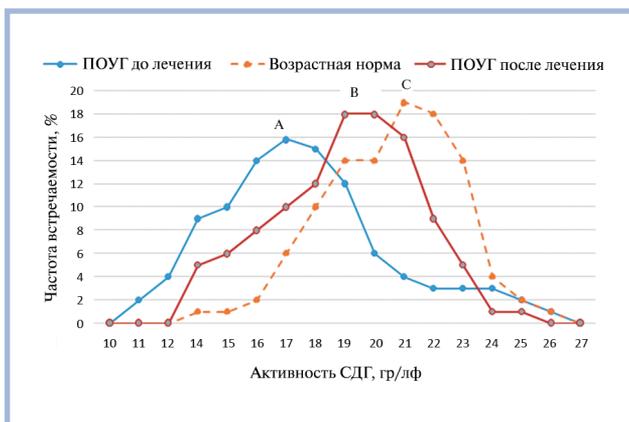
соответствующего возраста без глаукомы и у пациентов с ПОУГ развитой стадии представлены в табл. 1.

Данные цитохимических исследований исходного состояния клеточного метаболизма у пациентов с ПОУГ сопоставляли с показателями метаболической активности лимфоцитов периферической крови



**Рис. 1.** Цитоморфоденситометрические показатели митохондриальной активности лимфоцитов периферической крови у пациентов с ПОУГ и «условно здоровых» добровольцев (по активности СДГ).

**Fig. 1.** Cytomorphodensitometric indicators of mitochondrial activity in peripheral blood lymphocytes in POAG patients and conditionally healthy volunteers (based on SDH activity).



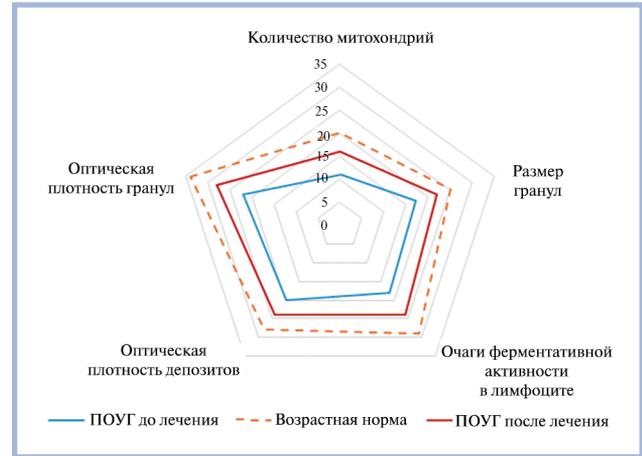
**Рис. 2.** Гистограмма распределения активности СДГ лимфоцитов периферической крови (гранул на лимфоцит, гр/лф) у пациентов основной группы с ПОУГ на фоне лечения: А — до лечения, В — после лечения, С — возрастная норма.

**Fig. 2.** Histogram of SDH activity distribution in peripheral blood lymphocytes (granules per lymphocyte, gr/lf) in the main group of POAG patients: A — before treatment, B — after treatment, C — age norm.

«условно здоровых» добровольцев соответствующего возраста без глаукомы (табл. 2).

На основании полученных результатов установлено, что у 75 (94%) пациентов с глаукомой средняя активность СДГ статистически значимо ниже уровня средней активности СДГ «условно здоровых» добровольцев ( $p < 0,001$ ). У 71 пациента с ПОУГ (89%) снижена активность  $\alpha$ -ГФДГ ( $p < 0,001$ ).

Цитоморфоденситометрические показатели митохондриальной активности лимфоцитов периферической крови у пациентов с ПОУГ и «условно здоро-



**Рис. 3.** Динамика цитоморфоденситометрических показателей митохондриальной активности лимфоцитов периферической крови (по активности СДГ) у пациентов основной группы с ПОУГ на фоне лечения.

**Fig. 3.** Changes over time in cytomorphodensitometric indicators of mitochondrial activity in peripheral blood lymphocytes (based on SDH activity) in the main group of POAG patients during treatment.

вых» добровольцев (по активности СДГ) представлены на рис. 1.

В данной работе мы хотели проследить взаимосвязь активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови, структурных изменений митохондрий с морфофункциональными характеристиками сетчатки и зрительного нерва у пациентов с глаукомой, что могло бы косвенно отражать функциональную активность митохондрий нейронов сетчатки (табл. 3).

Более глубокой депрессии основного фермента энергетического обмена соответствует большая длительность глаукомного процесса.

**Оценка результатов последовательного лечения пациентов с ПОУГ препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250.** На фоне последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов основной группы с ПОУГ установлено увеличение активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови — СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ (табл. 4), увеличение площади и оптической плотности гранул и депозитов, количества митохондрий при цитоморфоденситометрическом исследовании, что свидетельствует о повышении основного энергообмена митохондрий и уменьшении выраженности митохондриальной дисфункции.

Результаты цитохимического исследования митохондриальной активности лимфоцитов периферической крови у пациентов с ПОУГ на фоне лечения (по активности СДГ) представлены на рис. 2.

Сравнение параметров цитоморфометрического исследования лимфоцитов у пациентов основной группы до и после лечения позволило выявить увели-

**Таблица 5. Динамика морфофункциональных показателей у пациентов с глаукомой в группах сравнения, M±SD**  
**Table 5. Changes over time in morphofunctional parameters in glaucoma patients across comparison groups, M±SD**

Показатели	Возрастная норма	Исходный уровень до лечения	Основная группа (n=40; средний возраст — 59,7±4,2 года), дополнительно к местной гипотензивной терапии			Контрольная группа (n=40; средний возраст — 58,1±5,1 года), только местная гипотензивная терапия				
			Мексидол в/м		Мексидол Форте per os		средний возраст		90 дней	
			14 дней	56 дней	56 дней	90 дней	14 дней	56 дней	90 дней	
САП, дБ	> -2,0 (до 2 дБ)	-7,31±1,21 <sup>#</sup>	-6,21±0,81 <sup>*^#</sup>	-4,13±0,15 <sup>*^#</sup>	-5,22±0,71 <sup>*^#</sup>	-7,58±0,13 <sup>^#</sup>	-7,67±0,25 <sup>#</sup>	-8,98±1,01 <sup>*^#</sup>		
Avg.GCC, мкм	85,17±4,32	71,79±6,51 <sup>#</sup>	71,93±7,79 <sup>#</sup>	72,58±7,79 <sup>^#</sup>	72,26±5,53 <sup>^#</sup>	71,94±7,41 <sup>#</sup>	70,13±8,20 <sup>^#</sup>	64,38±9,40 <sup>*^#</sup>		
GLV, %	5,41 ±0,72	14,43±4,12 <sup>#</sup>	13,22±0,14 <sup>*^#</sup>	13,01 ±1,9 <sup>*^#</sup>	13,51±0,32 <sup>*^#</sup>	14,31±0,12 <sup>^#</sup>	14,54±0,13 <sup>^#</sup>	16,21±0,12 <sup>*^#</sup>		
FLV, %	1,83 ±0,62	6,23±0,15 <sup>#</sup>	5,23±0,23 <sup>*^#</sup>	4,16 ±0,51 <sup>*^#</sup>	4,01±0,22 <sup>*^#</sup>	6,25±0,35 <sup>#</sup>	6,65±0,71 <sup>^#</sup>	7,25±0,61 <sup>*^#</sup>		

**Таблица 6. Динамика электрофизиологических показателей у пациентов с глаукомой в группах сравнения, M±SD**  
**Table 6. Changes over time in electrophysiological parameters in glaucoma patients across comparison groups, M±SD**

Электрофизиологические показатели	Возрастная норма	Исходный уровень (до лечения)	Основная группа (n=40; 42 глаза; средний возраст — 59,7±4,2 года), дополнительно к местной гипотензивной терапии			Контрольная группа (n=40; 46 глаз; средний возраст — 58,1±5,1 года), только местная гипотензивная терапия				
			Мексидол в/м		Мексидол Форте per os		средний возраст		90 дней	
			14 дней	56 дней	56 дней	90 дней	14 дней	56 дней	90 дней	
ИОП	12,0±0,24	7,10±0,13 <sup>#</sup>	8,17±0,21 <sup>*^#</sup>	9,30±0,57 <sup>*^#</sup>	8,27±0,69 <sup>*^#</sup>	7,22±0,43 <sup>^#</sup>	6,67±0,16 <sup>^#</sup>	6,11±0,21 <sup>*^#</sup>		
ПЭРГ_АР50, мкВ	7,54±3,11	2,05±0,42	3,15±0,21 <sup>*^#</sup>	4,05±0,15 <sup>*^#</sup>	3,91±0,61 <sup>*^#</sup>	2,13±0,22 <sup>^#</sup>	1,93±0,57 <sup>^#</sup>	1,85±0,64 <sup>*^#</sup>		
ПЭРГ_ЛР50, мс	55,24±0,15	73,43±15,73 <sup>#</sup>	70,58±14,31 <sup>*^#</sup>	68,25±16,11 <sup>^#</sup>	69,17±8,39 <sup>*^#</sup>	74,12±12,61 <sup>^#</sup>	75,18±5,11 <sup>*^#</sup>	76,20±9,78 <sup>*^#</sup>		
ПЭРГ_АН95, мкВ	10,51±2,73	4,63±0,36 <sup>#</sup>	5,08±0,45 <sup>*^#</sup>	7,21±12,16 <sup>*^#</sup>	6,08±1,23 <sup>*^#</sup>	4,39±0,65 <sup>^#</sup>	4,12±10,25 <sup>^#</sup>	3,08±1,11 <sup>*^#</sup>		
ПЭРГ_ЛН95, мс	98,44±23,17	114,13±15,73 <sup>#</sup>	100,31±15,73 <sup>*^#</sup>	98,21±15,73 <sup>*^#</sup>	104,20±15,73 <sup>*^#</sup>	113,48±15,73 <sup>^#</sup>	115,13±15,73 <sup>^#</sup>	121,18±15,73 <sup>*^#</sup>		
ПЗВП_АР100, мкВ	18,34±7,32	9,94±2,37 <sup>#</sup>	10,68±4,17 <sup>*^#</sup>	12,23±3,42 <sup>*^#</sup>	9,36±3,27 <sup>^#</sup>	9,69±2,26 <sup>^#</sup>	9,08±4,12 <sup>^#</sup>	8,44±3,32 <sup>*^#</sup>		
ПЗВП_ЛР 60, мс	118,35±34,28	138,14±15,73 <sup>#</sup>	126,52±15,73 <sup>*^#</sup>	118,64±15,73 <sup>*^#</sup>	131,35±15,73 <sup>^#</sup>	136,18±15,73 <sup>^#</sup>	142,94±15,73 <sup>^#</sup>	146,23±15,73 <sup>^#</sup>		

чение количества митохондрий, площади и оптической плотности гранул и депозитов, увеличение очагов ферментативной активности по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о повышении функциональной активности митохондрий на фоне последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (рис. 3). В группе контроля наблюдали постепенное снижение активности митохондриальных ферментов, уменьшение количества митохондрий и их размера, что свидетельствует о нарастании энергетического дефицита митохондрий и усугублении митохондриальной дисфункции без энергопротекции.

Результаты исследования выявили стабилизацию глаукомного процесса у пациентов основной группы по динамике морфофункциональных параметров, а именно: улучшение фоточувствительности сетчатки по данным САП, отсутствие отрицательной динамики показателей комплекса ГКС по данным ОКТ на фоне последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. В контрольной группе пациентов с ПОУГ наблюдали снижение индекса среднего отклонения фоточувствительности сетчатки (mD), толщины комплекса ГКС и повышение индексов глобальных и фокальных потерь объема ганглиозных клеток к концу периода наблюдения (90 дней), что свидетельствует о прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (табл. 5).

Кроме того, в исследовании было оценено несколько вторичных конечных точек влияния длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на динамику биоэлектрической активности сетчатки и зрительного нерва (улучшение амплитуды и латентности волн P50 и N95 ПЭРГ и ПЗВП и уменьшение выраженности ретинальной ишемии на фоне последовательной терапии — улучшение ИОП; табл. 6).

## Обсуждение

Как известно, только неповрежденные митохондриальные мембраны обеспечивают функциональность митохондриальной цепи переноса электронов. Таким образом, замороженная или поврежденная ткань не даст точной картины функции митохондрий. В ряде работ было показано, что активность ферментов лимфоцитов может отражать состояние ферментативного статуса клеток различных тканей организма [24, 25]. Данные литературы свидетельствуют, что вызванные патологией изменения в биоэнергетике митохондрий могут происходить системно. Биомаркеры системы крови уже давно используются в клинической практике для диагностики заболеваний и прогнозирования из-за уникального свойства крови взаимодействовать (через перфузию) с каждой системой органов, а также отвечать на воз-

действие факторов окружающей среды и эндогенных нейрогуморальных сигналов. В соответствии с этой концепцией использование клеток периферической крови рассматривается как реализуемая опция для измерения функции митохондрий в трансляционной медицине [26]. Результаты ряда контролируемых исследований демонстрируют измененную биоэнергетику клеток крови при тромбоэмболии легочной артерии [27], сепсисе [28], бронхиальной астме и болезни Паркинсона [8, 29], инфаркте миокарда [30, 31], болезни Альцгеймера [32].

В данной работе мы хотели проследить взаимосвязь активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови, структурных изменений митохондрий с морфофункциональными характеристиками сетчатки и зрительного нерва у пациентов с глаукомой, что могло бы косвенно отражать функциональную активность митохондрий нейронов сетчатки. При проведении множественной пошаговой регрессии между данными проведенного обследования и показателями ферментного статуса лимфоцитов у пациентов с ПОУГ установлено, что изменения ферментного статуса лимфоцитов по активности СДГ коррелируют с длительностью глаукомы ( $R = -0,756; p < 0,01$ ), светочувствительностью сетчатки (mD) по данным САП ( $R = 0,721; p < 0,01$ ) и амплитудой компонентов P и N ПЭРГ ( $R = 0,634; p < 0,01$ ). Активность  $\alpha$ -ГФДГ взаимосвязана с ИОП, характеризующим выраженность ретинальной гипоксии ( $R = 0,538; p < 0,01$ ). Основные цитоморфометрические показатели (количество гранул и депозитов, их площадь, оптическая плотность и разнородность по оптической плотности, площадь и оптическая плотность отдельно лежащих гранул) значимо коррелировали с параметрами ОКТ — индексами глобальных (GLV, %) и фокальных (FLV, %) потерь ГКС. Множественный коэффициент корреляции составлял 0,230—0,756.

Результаты проведенного цитохимического исследования свидетельствуют о возможных перспективах использования метода мониторинга течения заболевания и эффективности лекарственных средств, влияющих на разные уровни энергетического метаболизма и функционирование электронной цепи митохондрий.

Включение в комплексную терапию ПОУГ последовательного назначения препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 оказало положительный клинический эффект, который проявлялся в повышении активности митохондриальных ферментов лимфоцитов при цитохимическом исследовании, увеличении размеров и оптической плотности митохондрий при цитоморфоденситометрическом исследовании, улучшении светочувствительности сетчатки, стабилизации толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки, улучшении нейрональной активности сетчатки и зрительного нерва, снижении

выраженности ретиальной гипоксии по данным комплексного офтальмологического исследования.

## Закключение

Таким образом, системная оценка биоэнергетической функции лимфоцитов периферической крови для выяснения степени выраженности митохондриальной дисфункции не только способна обеспечить понимание некоторых патогенетических механизмов развития и прогрессирования ПОУГ, но и может быть применима в качестве инструмента персонализированной медицины для диагностики, мониторинга динамики и оценки эффективности терапевтической стратегии у пациентов с глаукомой.

Как показало наше исследование, проведение последовательного курса метаболической коррекции

препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 способствует своевременному назначению патогенетически оправданной терапии выявленных нарушений биоэнергетического обмена, а также восстановлению энергетического баланса митохондрий и стабилизации клинко-функциональных и морфометрических параметров у пациентов с глаукомой.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т.М., С.Ю.П.

Сбор и обработка материала: А.В., Ю.Ф.

Статистическая обработка: С.А.П., Д.Г.

Написание текста: А.В.

Редактирование: Т.М., Д.Г., С.Ю.П.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Andrews RM, Griffiths PG, Johnson MA, Turnbull DM. Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(2):231-235. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.2.231>
- Wilkison SJ, Bright CL, Vancini R, Song DJ, Bomze HM, Cartoni R. Local accumulation of axonal mitochondria in the optic nerve glial lamina precedes myelination. *Front Neuroanat*. 2021;15:678501. <https://doi.org/10.3389/fnana.2021.678501>
- Choi SH, Kim KY, Perkins GA, Phan S, Edwards G, Xia Y, Kim J, Skowronska-Krawczyk D, Weinreb RN, Ellisman MH, Miller YI, Ju WK. AIBP protects retinal ganglion cells against neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in glaucomatous neurodegeneration. *Redox Biol*. 2020;37:101703. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101703>
- Osborne NN. Pathogenesis of ganglion «cell death» in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Prog. Brain Res*. 2008;173:339-352. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)01124-2](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)01124-2)
- Osborne NN, Nunez-Alvarez C, Joglar B, Del Olmo-Aguado S. Glaucoma: focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur. J. Pharmacol*. 2016;787:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.032>
- Shim MS, Takihara Y, Kim KY, Iwata T, Yue BY, Inatani M, Weinreb RN, Perkins GA, Ju WK. Mitochondrial pathogenic mechanism and degradation in optineurin E50K mutation-mediated retinal ganglion cell degeneration. *Sci Rep*. 2016;6:33830. <https://doi.org/10.1038/srep33830>
- Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П., Петричук С.В. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях. *Архив патологии*. 2000;62(2):19-21. Suhorukov VS, Narcissov RP, Petrichuk SV. Comparative diagnostic value of skeletal muscle and lymphocyte analysis in mitochondrial diseases. *Arhiv patologii*. 2000;62(2):19-21. (In Russ.).
- Полевая Е.В., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н., Сухоруков В.С., Маркова Е.Д. Цитохимическая активность митохондриальных ферментов при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2004;104(5):42-45. Polevaja EV, Ivanova-Smolenskaja IA, Illarioshkin SN, Suhorukov VS, Markova ED. Cytochemical activity of mitochondrial enzymes in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(5):42-45. (In Russ.).
- Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н. и др. *Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии*. М.; 2005. Petrichuk SV, Shishchenko VM, Duhova ZN, et al. *Diagnosticheskie i prognosticheskie vozmozhnosti klinicheskoi citohimii*. М. 2005. (In Russ.).
- Селькова М.С. Цитофлуориметрический анализ содержания цитотоксических клеток у пациентов с хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии*. 2013;5(1):69-74. Sel'kova MS. Cytofluorimetric analysis of cytotoxic cell content in patients with chronic hepatitis C. *Zhurnal infektologii*. 2013;5(1):69-74. (In Russ.).
- Kuang G, Halimitabrizi M, Edziah A-A, Salowe R, O'Brien JM. The potential for mitochondrial therapeutics in the treatment of primary open-angle glaucoma: a review. *Front Physiol*. 2023;14:1184060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1184060>
- Maiuolo J, Bulotta RM, Oppedisano F, Bosco F, Scarano F, Nucera S et al. Potential properties of natural nutraceuticals and antioxidants in age-related eye disorders. *Life (Basel)*. 2022;13(1):77. <https://doi.org/10.3390/life13010077>
- Курешева Н.И., Винецкая М.И., Еричев В.П., Демчук М.Л., Куршев С.И. Роль свободнорадикальных реакций камерной влаги в развитии первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1996;112(4):3-5. Kuryshcheva NI, Vineckaja MI, Erichev VP, Demchuk ML, Kuryshchev SI. The role of free radical reactions of chamber moisture in the development of primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik ofial'mologii*. 1996;112(4):3-5. (In Russ.).
- Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П. Клинико-фармакологические аспекты нейропротекции ишемически-гипоксических поражений зрительно-нервного аппарата глаз. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2014;(4):37-42. Egorov VV, Smoljakova GP, Danilova LP. Clinical and pharmacological aspects of neuroprotection of ischemic-hypoxic lesions of the optic nervous system of the eyes. *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka*. 2014;(4):37-42. (In Russ.).
- Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. *Нервные болезни*. 2002;(1):15-18. Fedin AI. Oxidative stress and the use of antioxidants in neurology. *Nervnye bolezni*. 2002;(1):15-18. (In Russ.).
- Кондрашова М.Н., Хундерякова Н.В., Захарченко М.В. Оригинальный цитобioхимический метод выявления индивидуальных различий физиологического состояния организма по комплексной характеристике (паттерну) активности сукцинатдегидрогеназы. *Биомедицинский журнал*. 2009;(10):27-43. Kondrashova MN, Hunderjakova NV, Zaharchenko MV. The original cyto-biochemical method for identifying individual differences in the physiological state of the body according to a complex characteristic (pattern) the activity of succinate dehydrogenase. *Biomedicinskij zhurnal*. 2009;(10):27-43. (In Russ.).
- Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12(2):87-93. Shchul'kin AV. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;12(2):87-93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
- Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):55-62.

- Kirova JuI, Shakova FM, Germanova JeL, Romanova GA, Voronina TA. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and with aging. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):55-62. (In Russ.)  
https://doi.org/10.17116/jnevro202012001155
19. Леонова Е.С., Поляков С.В., Позднякова М.А., Ядрыгина Е.П., Семисынов С.О. Опыт нейропротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы на основе применения различных форм Мексидола. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(6):90-93.  
Leonova ES, Poljakov SV, Pozdnjakova MA, Jadrjgina EP, Semisynov SO. The experience of neuroprotective therapy of primary open-angle glaucoma based on the use of various forms of Mexidol. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(6):90-93 (In Russ.).  
https://doi.org/10.17116/oftalma2015131691-94
  20. Мовсисян А.Б., Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Возможности и результаты применения антиоксидантной терапии в офтальмологической практике. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(5):122-128.  
Movsisjan AB, Oganezova ZhG, Egorov EA. The possibilities and results of the use of antioxidant therapy in ophthalmological practice. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(5):122-128. (In Russ.)  
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138051122
  21. Лоскутов И.А., Андриухина О.М., Коврижкина А.А. Применение Мексидола в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;1(18):60-64.  
Loskutov IA, Andriuhina OM, Kovrizhkina AA. The use of Mexidol in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Jefferktivnaja farmakoterapija*. 2022;1(18):60-64. (In Russ.)
  22. Малишевская Т.Н., Филиппова Ю.Е. Влияние антиоксидантной терапии на некоторые патогенетические факторы первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(4):35-43.  
Malishevskaja TN, Filippova JuE. The effect of antioxidant therapy on some pathogenetic factors of primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(4):35-43 (In Russ.).  
https://doi.org/10.17116/oftalma202313904135
  23. Нарциссов Р.П. Диагностическая и прогностическая ценность цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов. *Вестник АМН СССР*. 1978;(7):71-74.  
Narcissov RP. Diagnostic and prognostic value of cytochemical determination of lymphocyte dehydrogenases. *Vestnik AMN SSSR*. 1978;(7):71-74. (In Russ.)
  24. Васюк Ю.А. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме. *РФК*. 2007;(1):41-47.  
Vasjuk JuA. Secondary mitochondrial dysfunction in acute coronary syndrome. *RFK*. 2007;(1):41-47. (In Russ.)
  25. Сухоруков В.С. *Энергодефицитный диатез у детей*. М.: Medical Practice; 2009.
  26. Черепнев Г.В., Новожилова А.А., Ягудина Л.А., Анцилевич Л.М., Прокопьев Я.В. Трансляционная биоэнергетика: возможности лабораторной диагностики по клеткам крови (обзор литературы). *Лабораторная служба*. 2022;11(3):34-42.  
Cherepnev GV, Novozhilova AA, Jagudina LA, Ancilevich LM, Prokop'ev JaV. Translational bioenergetics: possibilities of laboratory diagnostics on blood cells (literature review). *Laboratornaja sluzhba*. 2022;11(3):34-42. (In Russ.).  
https://doi.org/10.17116/labs20221103134
  27. Rezanian S, Puskarich MA, Petrusca DN, Neto-Neves EM, Rondina MT, Kline JA. Platelet hyperactivation, apoptosis and hypercoagulability in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017;155:106-115.  
https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.009
  28. Grundler K, Angstwurm M, Hilge R, Baumann P, Annecke T, Crispin A, et al. Platelet mitochondrial membrane depolarization reflects disease severity in patients with sepsis and correlates with clinical outcome. *CritCare*. 2014;18(1):R31. PubMed: 24521521.  
https://doi.org/10.1186/cc13724
  29. Michalak S, Florczak-Wyspianska J, Rybacka-Mossakowska J, Ambrosius W, Osztynowicz K, Baszczuk A, et al. Mitochondrial Respiration in Intact Peripheral Blood Mononuclear Cells and Sirtuin 3 Activity in Patients with Movement Disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9703574.  
https://doi.org/10.1155/2017/9703574
  30. Удалов Ю.Д., Куликов К.Г., Панкратова В.В., Быков В.Н. Исследование митохондриальной дисфункции у больных с инфарктом миокарда после хирургических вмешательств на органах брюшной полости. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;1(45):71-74.  
Udalov JuD, Kulikov KG, Pankratova VV, Bykov VN. Investigation of mitochondrial dysfunction in patients with myocardial infarction after surgical interventions on abdominal organs. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2014;1(45):71-74. (In Russ.)
  31. Клембовский А.И. Учение о митохондриальной патологии в современной медицине. В сб.: Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики: Мат. I Всеросс. конф. М.; 1999.  
Klembovskij AI. The doctrine of mitochondrial pathology in modern medicine. In: Clinical and pathogenetic problems of cellular energy disorders: Mat. I All-Russian conf. Moscow [Klinicheskie i patogeneticheskie problemy narushenij kletочноj jenergetiki: Mat. I Vseross. konf. M.; 1999.]. (In Russ.)
  32. Cardoso SM, Proenca MT, Santos S, Santana I, Oliveira CR. Cytochrome c oxidase is decreased in Alzheimer's disease platelets. *NeurobiolAging*. 2004;25(1):105-110.  
https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00033-2

Поступила 02.05.2024  
Received 02.05.2024  
Принята к печати 12.07.2024  
Accepted 12.07.2024