

Malişevskaya T.N., Petrov S.A.*

QLAUKOMATOZ PROSESİNİN STABİLLƏŞDİRİLMƏSİNDƏ BİOENERGETİK FUNKSIYANIN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ VƏ SUKSİNATLA MÜALİCƏNİN ROLU

Helmholts adına Milli Tibbi Tədqiqat Göz Xəstəlikləri Mərkəzi, Moskva, Rusiya

**Tümen Elmi Mərkəzi, Rusiya Elmlər Akademiyasının Sibir Bölməsi (REASB), Tümen, Rusiya*

E-mail: malishevskoff@yandex.ru

<https://www.doi.org/>

Giriş

Birincili açıqbucaqlı qlaukoma (BABQ) – oksidləşdirici stresin və mitoxondrial disfunksiyanın əsas patogenetik rol oynadığı xroniki neyrodegenerativ xəstəlikdir. Tor qişanın qanqlion hüceyrələri enerjiden yüksək dərəcədə asılıdır və mitoxondrial funksiyanın pozulması, hətta kompensasiya olunmuş gözdaxili təzyiq şəraitində belə xəstəliyin progressivləşməsinə səbəb ola bilər [1 - 8].

Məqsəd – BABQ olan xəstələrdə mitoxondrial disfunksiyanın rolunu qiymətləndirmək və antioksidant, habelə antihidroksant təsire malik etilmetilhidroksipiridin suksinat (Meksidol® və Meksidol® FORTE 250) preparatı ilə ardıcıl terapiya tətbiq etməklə, tor qişanın və görmə sinirinin morfofunksional parametrlərinin və bioelektrik aktivliyinin potensial yaxşılaşma imkanlarını təhlil etmək.

Material və metodlar

Tədqiqata BABQ inkişaf etmiş mərhələsində olan və gözdaxili təzyiqi kompensasiya edilmiş 80 xəstə (əsas və nəzarət qrupları) və yaş, habelə cinsə görə uyğunlaşdırılmış 20 sağlam könüllü daxil edilmişdir. Mitoxondrial disfunksiya periferik qan limfositlərində süksinat dehidrogenaza (SDH) və α -qliserofosfat dehidrogenaza (α -GPDH) fermentlərinin aktivliyinin sitokimyəvi analiz və sitomorfofodensitometriya üsulları ilə ölçülməsi vasitəsilə kəmiyyətə qiymətləndirilmişdir [9, 10].

Birincili açıqbucaqlı qlaukoması olan xəstələr təsadüfi qaydada əsas (n = 40) və nəzarət (n = 40) qruplarına bölünmüşdür. Əsas qrup standart yerli hipotenziv müalicəyə əlavə olaraq ardıcıl Meksidol® terapiyası almışdır: Meksidol® məhlulu (50 mq/ml, gündə bir dəfə 300 mq əzələ daxilinə, 14 gün ərzində), daha sonra Meksidol® FORTE 250 həbləri (250 mq, gündə üç dəfə bir həb, 56 gün ərzində). Nəzərt qrupu isə yalnız yerli hipotenziv müalicə almışdır.

Qlaukomatoz optik neyropatiyanın stabilləşməsi müalicədən sonra 14, 56 və 90-cı günlərdə geniş oftalmoloji testlər paketi, o cümlədən statik avtomatlaşdırılmış perimetriya, elektrofizioloji müayinələr, həmçinin torlu qişanın sinir lifləri qatının və qanqlion hüceyrələri kompleksinin optik koherens tomoqrafiyası vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Xaricətmə meyarlarına digər neyrodegenerativ vəziyyətlər, şəkərli diabet, irsi mitoxondrial xəstəliklər, gözün aktiv iltihabı, yaxın keçmişdə keçirilmiş göz cərrahiyyəsi/zədəsi, dekompensasiya olunmuş sistem xəstəlikləri

və son dövrlərdə antioksidant/nootrop preparatların istifadəsi daxil edilmişdir.

Nəticələr və müzakirə

İlkin məlumatların müqayisəli təhlili BABQ xəstələri ilə sağlam könüllülər arasında əhəmiyyətli fərqləri aşkarladı. İnkişaf etmiş mərhələdə BABQ olan xəstələrin periferik qan limfositlərində orta SDH aktivliyinin ($16,2 \pm 1,2$ şərti vahid; sağlam idarəetmədə $18,98 \pm 1,1$; $p < 0,001$) və α -GPDH aktivliyinin ($6,3 [5,2; 7,1]$ şərti vahid; sağlam idarəetmədə $12,1 [11,1; 13,1]$; $p < 0,001$) statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə edilmişdir ki, bu da kəskin enerji çatışmazlığından xəbər verir. Klinik parametrlər də pisləşmə nümayiş etdirmişdir: SAP-a görə torlu qişanın işıq həssaslığının azalması (mD $-7,2$ dB; sağlam idarəetmədə $-1,4$ dB; $p < 0,001$), orta QHK qalınlığının azalması ($71,6 \pm 3,2$ mkm; sağlam idarəetmədə $84,9 \pm 6,4$ mkm; $p < 0,001$), GLV və FLV göstəricilərinin artması, OPI-nin azalması, həmçinin PERG və PVEP-in amplitud və latensiya xüsusiyyətlərinin pozulması qeydə alınmışdır.

Korrelyasiya təhlili göstərdi ki, limfositlərin enzimatik statusundakı dəyişikliklər, xüsusən də SDH aktivliyi, qlaukomanın davam etmə müddəti ($R = -0,756$; $p < 0,01$), SAP üzrə tor qişanın işıq həssaslığı (mD) ($R = 0,721$; $p < 0,01$) və PERG-in P və N komponentlərinin amplitudası ($R = 0,634$; $p < 0,01$) ilə korrelyasiya edir. α -GPDH aktivliyi GDT ilə əlaqəli idi ($R = 0,538$; $p < 0,01$) və bu, torlu qişanın hipoksiyasının ağırlığını xarakterizə edirdi. Əsas sitomorfometrik parametrlər (qranulların və çöküntülərin sayı, onların sahəsi, optik sıxlığı) optik koherens tomoqrafiya (OKT) parametrləri — qlobal (GLV, %) və fokal (FLV, %) RGC itkisi indeksləri ilə əhəmiyyətli dərəcədə korrelyasiya etmişdir.

Meksidol® və Meksidol® FORTE 250 mq ilə ardıcıl terapiyadan sonra, əsas qrupdakı xəstələrdə 14 və 56-cı günlərdə ilkin səviyyələrlə müqayisədə mitoxondrial fermentlər SDH və α -GPDH-nin aktivliyində əhəmiyyətli artım müşahidə olundu (məsələn, SDH aktivliyi 14-cü gündə $15,81 \pm 0,59$ şərti vahiddən $18,24 \pm 0,12$ şərti vahidə, 56-cı gündə isə $19,12 \pm 0,16$ şərti vahidə yüksəlmişdir; həm ilkin səviyyəyə, həm də kontrol qrupuna nisbətən $p < 0,05$). Bu, mitoxondrilərin sayının, qranulların və çöküntülərin sahəsinin və optik sıxlığının artması, habelə sitomorfodensitometriya zamanı enzimatik aktivlik sahələrinin genişlənməsi ilə müşayiət olunmuşdur. 90-cı günə qədər SDH aktivliyinin tədricən $17,37 \pm 0,59$ şərti vahidə qədər reqressiyası müşahidə olunsada, bu göstərici ilkin səviyyədən və kontrol qrupundan əhəmiyyətli dərəcədə yüksək qalmışdır. Yalnız yerli hipotenziv terapiya alan kontrol qrupunda isə mitoxondrial ferment aktivliyinin aşağı səviyyələrdə tədricən azalması və ya stabilləşməsi müşahidə edilmişdir ki, bu da enerji defisitinin artdığını göstərir.

14 və 56-cı günlərdə mitoxondrial ferment aktivliyinin yaxşılaşması torlu qişanın struktur və funksional parametrlərindəki müsbət dinamika ilə əlaqəli idi. Əsas qrupda qlaukotoz prosesin stabilləşməsi müşahidə edilmişdir: SAP üzrə torlu qişanın fotohəssaslığının yaxşılaşması (56-cı gündə mD $-7,31 \pm 1,21$ dB-dən $-4,13 \pm 0,15$ dB-ə qədər; $p < 0,05$), OKT üzrə QHK kompleksi parametrlərində mənfi dinamikanın olmaması (məsələn, orta QHK 14-cü gündə $71,93 \pm 7,79$ mkm səviyyəsində qaldığı halda, kontrol qrupunda 90-cı gündə

64,38 μ m 9,40 mkm-ə qədər azalmışdır; $p < 0,05$), elektrofizioloji müayinələrə görə torlu qişa və görmə sinirinin neyronal aktivliyinin artması (PERG və PVEP-in P50 və N95 dalğalarının amplitud və latensiyasının yaxşılaşması) və torlu qişanın hipoksiya ağırlığının azalması (56-cı gündə OPI 7,10 μ m 0,13-dən 9,30 μ m 0,57-yə yüksəlmişdir; $p < 0,05$). Nəzarət qrupunda müşahidə dövrünün sonunda (90 gün) mD-nin, orta QHK qalınlığının azalması, GLV və FLV-nin artması və elektrofizioloji parametrlərin pisləşməsi ilə özünü büruzə verən qlaukوماتoz optik neyropatiyanın progressivləşməsi müşahidə edilmişdir.

Bu nəticələr mitoxondrial bioenergetikadakı dəyişikliklərin sistemli şəkildə baş verə biləcəyi və periferik qan biomarkerlərinin bədənin müxtəlif toxumalarındakı hüceyrələrin enzimatik statusunu əks etdirə biləcəyi konsepsiyasını dəstəkləyir [11 - 14]. Sitokimyəvi tədqiqat məlumatları xəstəliyin progressivləşməsinə nəzarət etmək və mitoxondrial enerji mübadiləsinə təsir edən dərmanların effektivliyini qiymətləndirmək üçün bu metodun istifadə perspektivlərini vurğulayır [15 - 17].

Yekun

Meksidol® və Meksidol® FORTE 250 preparatları ilə aparılan ardıcıl metabolik terapiya mitoxondrial disfunksiyanı azaldır və qlaukoma optik neyropatiyanın stabilləşməsinə kömək edir. Periferik qan limfositlərində mitoxondrial fermentlərin aktivliyinin qiymətləndirilməsi, BABQ zamanı xəstəliyin progressivləşməsinə nəzarət etmək və fərdiləşdirilmiş müalicəni optimallaşdırmaq üçün faydalı bir vasitə rolunu oynaya bilər.

Açar sözlər: qlaukoma optik neyropatiyası, Meksidol, birincili açıqbucaqlı qlaukoma, oksidləşdirici stres, mitoxondrial disfunksiya

Malishevskaya T.N., Petrov S.A.*

ASSESSMENT OF BIOENERGETIC FUNCTION AND ROLE OF SUCCINATE-INDUCED TREATMENT IN THE STABILIZATION OF THE GLAUCOMATOUS PROCESS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

**Tyumen Scientific Center, SB RAS, Tyumen, Russia*

E-mail: malishevskoff@yandex.ru

<https://www.doi.org/>

Introduction

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a chronic neurodegenerative disease in which oxidative stress and mitochondrial dysfunction play a key pathogenetic role. Retinal ganglion cells are highly energy-dependent, and mitochondrial impairment may contribute to disease progression even under compensated intraocular pressure [1 - 8].

Purpose – to assess the role of mitochondrial dysfunction in patients with POAG and evaluate the potential enhancing of morphofunctional parameters and bioelectric activity of the retina and optic nerve using sequential therapy with a drug with antioxidant and antihypoxant action ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol® and Mexidol® FORTE 250).

Material and Methods

The study enrolled 80 patients with moderate-stage POAG with compensated intraocular pressure, who made up the main and control groups of the study, and 20 healthy age- and gender-matched volunteers. Mitochondrial dysfunction was quantitatively assessed by measuring the activity of succinate dehydrogenase (SDH) and α -glycerophosphate dehydrogenase (α -GPDH) in peripheral blood lymphocytes using cytochemical analysis and cytomorphodensitometry [9, 10].

The POAG patients were randomly divided into a main group (n = 40) and a control group (n = 40). The main group received sequential Mexidol® therapy in addition to standard local hypotensive treatment: Mexidol® solution (50 mg/ml, 300 mg intramuscularly once daily for 14 days), followed by Mexidol® FORTE 250 tablets (250 mg, one tablet three times daily for 56 days). The control group received only local hypotensive treatment. Stabilization of glaucomatous optic neuropathy was evaluated at 14, 56, and 90 days post-treatment using a comprehensive battery of ophthalmological tests, including static automated perimetry, electrophysiological studies (oscillatory potentials, pattern electroretinography, visually evoked cortical potentials), and optical coherence tomography of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex. Exclusion criteria included other neurodegenerative conditions, diabetes, hereditary mitochondrial disorders, active ocular inflammation, recent ocular surgery/trauma, decompensated systemic diseases, and recent antioxidant/nootropic use.

Results and Discussion

Comparative analysis of baseline data revealed significant differences between POAG patients and healthy volunteers. Patients with developed-stage POAG showed a statistically significant decrease in mean SDH activity (16.2 ± 1.2 arbitrary units vs. 18.98 ± 1.1 in healthy controls, $p < 0.001$) and α -GPDH activity ($6.3 [5.2; 7.1]$ arbitrary units vs. $12.1 [11.1; 13.1]$ in healthy controls, $p < 0.001$) in peripheral blood lymphocytes, indicating pronounced energy deficiency. Clinical parameters also demonstrated deterioration: reduced retinal light sensitivity by SAP (mD -7.2 dB vs. -1.4 dB in healthy controls, $p < 0.001$), decreased Avg. GCC thickness (71.6 ± 3.2 μ m vs. 84.9 ± 6.4 μ m in healthy controls, $p < 0.001$), increased GLV and FLV, decreased OPI, and impaired amplitude and latency characteristics of PERG and PVEP.

Correlation analysis showed that changes in the enzymatic status of lymphocytes, specifically SDH activity, correlated with glaucoma duration ($R = -0.756$; $p < 0.01$), retinal light sensitivity (mD) by SAP ($R = 0.721$; $p < 0.01$), and the amplitude of PERG P and N components ($R = 0.634$; $p < 0.01$). α -GPDH activity was associated with IOP ($R = 0.538$; $p < 0.01$), characterizing the severity of retinal hypoxia. Key cytomorphometric parameters (number of granules and deposits, their area,

optical density) significantly correlated with OCT parameters—global (GLV, %) and focal (FLV, %) RGC loss indices.

Following sequential therapy with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 mg, patients in the main group exhibited a significant increase in the activity of mitochondrial enzymes SDH and α -GPDH compared to baseline levels at 14 and 56 days (e.g., SDH activity increased from 15.81 ± 0.59 arbitrary units to 18.24 ± 0.12 arbitrary units at day 14 and to 19.12 ± 0.16 arbitrary units at day 56, $p < 0.05$ vs. baseline and $p < 0.05$ vs. control group). This was accompanied by an increase in the number of mitochondria, the area and optical density of granules and deposits, and an increase in areas of enzymatic activity during cytomorphodensitometry. By day 90, a gradual regression of SDH activity to 17.37 ± 0.59 arbitrary units were observed, though it remained significantly higher than baseline and the control group. In the control group, receiving only local hypotensive therapy, a gradual decrease or stabilization of mitochondrial enzyme activity at low levels was observed, indicating an increase in energy deficit.

The improvement in mitochondrial enzyme activity at 14 and 56 days was associated with positive dynamics in structural and functional parameters of the retina. In the main group, stabilization of the glaucomatous process was observed: improved retinal photosensitivity by SAP (mD from -7.31 ± 1.21 dB to -4.13 ± 0.15 dB at day 56, $p < 0.05$), absence of negative dynamics in GCC complex parameters by OCT (e.g., Avg. GCC maintained at 71.93 ± 7.79 μm at day 14, whereas in the control group it decreased to 64.38 ± 9.40 μm at day 90, $p < 0.05$), improved neuronal activity of the retina and optic nerve according to electrophysiological studies (improved amplitude and latency of P50 and N95 PERG and PVEP waves), and a reduction in retinal hypoxia severity (OPI improved from 7.10 ± 0.13 to 9.30 ± 0.57 at day 56, $p < 0.05$). In the control group, progression of glaucomatous optic neuropathy was observed by the end of the observation period (90 days), manifested by a decrease in mD, Avg. GCC thickness, increased GLV and FLV, and deterioration of electrophysiological parameters.

These results support the concept that changes in mitochondrial bioenergetics can occur systemically, and peripheral blood biomarkers can reflect the enzymatic status of cells in various body tissues [11 - 14]. The cytochemical research data highlight the prospects of using this method to monitor disease progression and evaluate the effectiveness of drugs affecting mitochondrial energy metabolism [15 - 17].

Conclusion

Sequential metabolic therapy with Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 reduces mitochondrial dysfunction and contributes to stabilization of glaucomatous optic neuropathy. Assessment of mitochondrial enzyme activity in peripheral blood lymphocytes may serve as a useful tool for monitoring disease progression and optimizing personalized therapy in POAG.

Keywords: *glaucomatous optic neuropathy, Mexidol, primary open-angle glaucoma, oxidative stress, mitochondrial dysfunction*

ƏDƏBİYYAT | REFERENCES

1. Andrews, R.M. Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina / R.M.Andrews, P.G.Griffiths, M.A.Johnson [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.*, – 1999. 83(2), – p. 231-235. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.2.231>
2. Wilkison, S.J. Local accumulation of axonal mitochondria in the optic nerve glial lamina precedes myelination / S.J.Wilkison, C.L.,Bright R.Vancini [et al.] // *Front. Neuroanat.*, – 2021. 15, – p. 678501. <https://doi.org/10.3389/fnana.2021.678501>
3. Choi, S.H. AIBP protects retinal ganglion cells against neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in glaucomatous neurodegeneration / S.H.Choi, K.Y.Kim, G.A.Perkins [et al.] // *Redox. Biol.*, – 2020. 37, – p. 101703. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101703>
4. Osborne, N.N. Pathogenesis of ganglion “cell death” in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria // *Prog. Brain Res.*, – 2008. 173, – p. 339-352. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)01124-2](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)01124-2)
5. Osborne, N.N. Glaucoma: focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection / N.N.Osborne, C.Nunez-Alvarez, B.Joglar [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.*, – 2016. 787, – p. 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.032>
6. Shim, M.S. Mitochondrial pathogenic mechanism and degradation in optineurin E50K mutation-mediated retinal ganglion cell degeneration / M.S.Shim, Y.Takahara, K.Y.Kim [et al.] // *Sci. Rep.*, – 2016. 6, – p. 33830. <https://doi.org/10.1038/srep33830>
7. Sukhorukov, V.S. Comparative diagnostic value of skeletal muscle and lymphocyte analysis in mitochondrial diseases / V.S.Sukhorukov, R.P.Narcissov, S.V.Petrichuk // *Arkh. Patol.*, – 2000. 62(2), – p. 19-21.
8. Poleyaya, E.V. Cytochemical activity of mitochondrial enzymes in Parkinson's disease / E.V.Poleyaya, I.A.Ivanova-Smolenskaya, S.N.Illarioshkin [et al.] // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*, – 2004. 104(5), – p. 42-45.
9. Petrichuk, S.V. Diagnostic and prognostic capabilities of clinical cytochemistry / S.V.Petrichuk, V.M.Shishchenko, Z.N.Dukhova [et al.]. – Moscow; 2005.
10. Selkova, M.S. Cytofluorimetric analysis of cytotoxic cell content in patients with chronic hepatitis C / M.S.Selkova // *Zh. Infektol.*, – 2013. 5(1), – p. 69-74.
11. Kuang, G. The potential for mitochondrial therapeutics in the treatment of primary open-angle glaucoma: a review / G.Kuang, M.Halimitabrizi, A-A.Edziah [et al.] // *Front. Physiol.*, – 2023. 14, – p. 1184060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1184060>
12. Maiuolo, J. Potential properties of natural nutraceuticals and antioxidants in age-related eye disorders / J.Maiuolo, R.M.Bulotta, F.Oppedisano [et al.] // *Life (Basel)*, – 2022. 13(1), – p. 77. <https://doi.org/10.3390/life13010077>
13. Kuryshova, N.I. The role of free radical reactions of chamber moisture in the development of primary open-angle glaucoma / N.I.Kuryshova, M.I.Vinetskaya, V.P.Erichev [et al.] // *Vestn. Oftalmol.*, – 1996. 112(4), – p. 3-5.
14. Egorov, V.V. Clinical and pharmacological aspects of neuroprotection of ischemic-hypoxic lesions of the optic nervous system of the eyes / V.V.Egorov, G.P.Smolyakova, L.P.Danilova // *Zdravookhr. Dal'nego Vostoka*, – 2014. (4), – p. 37-42.
15. Fedin, A.I. Oxidative stress and the use of antioxidants in neurology / A.I.Fedin // *Nerv. Bolezni*, – 2002. (1), – p. 15-18.
16. Kondrashova, M.N. The original cytochemical method for identifying individual differences in the physiological state of the body according to a complex characteristic (pattern) the activity of succinate dehydrogenase / M.N.Kondrashova, N.V.Khunderiyakova, M.V.Zakharchenko // *Biomed. Zh.*, – 2009. (10), – p. 27-43.
17. Shchul'kin, A.V. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol® / A.V.Shchul'kin // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*, – 2018. 12(2), – p. 87-93. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>