

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

Молекулярные механизмы взаимодействия ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте. Фармакологические перспективы предотвращения мозговых нарушений

В.И. Ващенко, Е.Ф. Сороколетова, П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Ишемический инсульт является одним из наиболее тяжелых и распространенных неврологических расстройств, представляет значительную угрозу здоровью и продолжительности жизни пострадавших лиц. Ишемический инсульт, возникающий в результате нарушения кровотока, приводит к гипоксии и ишемии мозговой ткани, провоцируя каскад патофизиологических изменений, которые заметно усугубляют повреждение нейронов и могут даже привести к гибели этих клеток. В последние годы новые исследования все больше сосредотачиваются на новых механизмах гибели клеток, таких как ферроптоз и купроптоз. Все больше доказательств подтверждают независимую роль ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте. Цель обзора — выяснение потенциальных механизмов перекрестной регуляции между ферроптозом и купроптозом, изучение их регуляторной роли при ишемическом инсульте. Подробно исследуются внутриклеточные взаимодействия ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте, акцентируя внимание на ключевых аспектах, в частности на фундаментальных функциях железа и меди, метаболические нарушения при ишемическом инсульте, перекрестные влияния и сигнальные пути. Результаты обобщения последних публикаций не только углубляют наше понимание патогенеза ишемического инсульта, но и позволяют предложить новые идеи и направления для будущих фармакологических вмешательств в лечении ишемического инсульта.

Ключевые слова: ферроптоз; купроптоз; ишемический инсульт; механизм.

Как цитировать

Ващенко В.И., Сороколетова Е.Ф., Шабанов П.Д. Молекулярные механизмы взаимодействия ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте. Фармакологические перспективы предотвращения мозговых нарушений // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 1. С. 43–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

Molecular mechanisms of interaction between ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. Pharmacological perspectives on preventing brain dysfunction

Vladimir I. Vashchenko, Elena F. Sorokoletova, Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Ischemic stroke is one of the most severe and common neurological disorders, posing a significant threat to the health and life expectancy of affected individuals. Resulting from impaired blood flow, ischemic stroke leads to hypoxia and cerebral tissue ischemia, triggering a cascade of pathophysiological changes that markedly exacerbate neuronal damage and may ultimately result in cell death. New recent studies increasingly focus on newly discovered mechanisms of cell death, such as ferroptosis and cuproptosis. There is growing evidence supporting the independent roles of ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. The aim of this review is to elucidate the potential mechanisms of cross-regulation between ferroptosis and cuproptosis and to investigate their regulatory roles in ischemic stroke. This review thoroughly examines intracellular interactions between ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke, emphasizing key aspects such as the fundamental roles of iron and copper, metabolic disturbances in ischemic stroke, cross-influences, and signaling pathways. Summarizing recent publications not only deepens our understanding of the pathogenesis of ischemic stroke but also suggests novel perspectives and directions for future pharmacological interventions in the treatment of ischemic stroke.

Keywords: ferroptosis; cuproptosis; ischemic stroke; mechanism.

To cite this article

Vashchenko VI, Sorokoletova EF, Shabanov PD. Molecular mechanisms of interaction between ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. Pharmacological perspectives on preventing brain dysfunction. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(1):43–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn653994>

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — это острое цереброваскулярное событие, вызванное различными факторами, которые приводят к сужению или закупорке кровеносных сосудов головного мозга или нетравматическому кровотечению в ткани головного мозга, сопровождающемуся клиническими симптомами [1, 2]. Геморрагический инсульт включает кровотечение в ткани головного мозга из-за разрыва кровеносных сосудов головного мозга. В настоящее время инсульт представляет собой ведущую причину инвалидности взрослого населения Земли и вторую по значимости причину смерти в странах со средним и высоким уровнем дохода. За последнее десятилетие частота ишемических и геморрагических инсультов в этих странах возросла до 85–94 случаев на 100 тыс. человек, причем среди лиц в возрасте 75 лет и старше показатели выше (1151–1216 случаев на 100 тыс. человек) [1,3]. Кроме того, 85% смертей, связанных с инсультом, и 87% лет жизни, потерянных из-за инсульта с поправкой на инвалидность, приходятся на страны, чьи жители имеют низкий уровень дохода. В Китае ежегодно регистрируется около 1,5 млн новых случаев инсульта, при этом 70–80% выживших получают инвалидность, препятствующую самостоятельной жизни [4]. Инсульты можно разделить на ишемический и геморрагический типы со значительными различиями в частоте их возникновения. Ишемические инсульты составляют 62,4% случаев, геморрагические — 27,9% [2,5]. Ишемический инсульт, вызванный блокированием мозгового кровотока и приводящий к гипоксически-ишемическому повреждению нервных тканей, составляет около 71% глобального бремени инсульта [6].

Ишемический инсульт, критическое и неотложное медицинское состояние, привлекает значительное внимание в области медицины [7]. Это происходит в результате недостаточного кровоснабжения головного мозга, что приводит к гипоксии-ишемии нейронов, нарушению энергетического обмена и гибели клеток. Исследования механизмов гибели нейрональных клеток показали, что традиционные способы гибели клеток, такие как апоптоз, некроз, пироптоз и апоптозный некроз, не полностью объясняют сложные клеточные исходы при ишемическом инсульте [8, 9]. Первоначально гибель клеток подразделяли на апоптоз и некроз. Однако при ишемическом инсульте механизмы и формы клеточной гибели более сложны и разнообразны [10]. Сравнительно недавно ферроптоз и купроптоз были идентифицированы как новые металлозависимые формы гибели клеток, что дает дополнительные представления о патологии инсульта [11]. В этой статье рассматриваются ферроптоз и купроптоз при ишемическом инсульте с акцентом на регуляцию ионов металлов в нейрональных клетках и их потенциальные терапевтические перспективы.

В нормальных условиях железо и медь представляют собой весьма важные микроэлементы для функционирования клеток. Однако при ишемическом инсульте их баланс значительно нарушается [12, 13]. Ишемия снижает

поступление кислорода и питательных веществ в ткани мозга, запуская различные биологические реакции. Эти реакции включают внутриклеточную перегрузку кальцием, окислительный стресс и воспаление, которые прямо или косвенно влияют на гомеостаз ионов металлов [14, 15]. Железо, переносчик кислорода и кофактор метаболических ферментов, тесно связано с ферроптозом, включающим избыточное накопление внутриклеточных ионов железа. Это влияет на патофизиологию инсульта, влияя на гомеостаз железа и перекисное окисление липидов (ПОЛ) [16]. При лечении инсульта ингибирование ферроптоза может уменьшить повреждение головного мозга [17]. По сравнению с железом роль меди в ишемическом инсульте изучена меньше. Однако роль меди в регуляции выживания и гибели клеток весьма значительна [18]. Известно, что купроптоз включает аномальную регуляцию ионов меди [19]. Недавно J. Chen и соавт. [20] обнаружили, что внутриклеточное накопление меди, необходимое для гибели клеток, в первую очередь функционирует в цикле Кребса митохондриального дыхания. Чтобы понять роль железа и меди при ишемическом инсульте, крайне важно было изучить их динамическое распределение и регуляторные механизмы внутри клетки. В своих экспериментах исследователи идентифицировали ферроксидазу 1 как ключевой ген в гибели клеток, индуцированной медью.

Опубликованы данные исследования, которые показывают прямую корреляцию между повышенным содержанием внутриклеточного железа при ишемическом инсульте и митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и связанными с ними факторами [21]. Выполненные аналогичным образом эксперименты показали, что аномальное накопление меди тесно связано с апоптозом нейронов и активацией воспалительной реакции [22].

В других работах было продемонстрировано, что модулирование гомеостаза железа и меди может эффективно замедлять повреждение нейронов, демонстрируя потенциальные терапевтические эффекты на экспериментальных моделях. Однако остаются нерешенными вопросы относительно конкретных методов лечения, нацеленных на ферроптоз и купроптоз, которые требуют дальнейших исследований для подтверждения лечебных эффектов [23]. Несмотря на обширную литературу о механизмах гибели клеток при ишемическом инсульте, количество исследований сложных ассоциаций и механизмов ферроптоза и купроптоза все еще ограничено.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФЕРРОПТОЗА ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Накопление железа при ишемическом инсульте

Ишемический инсульт — это тяжелое неврологическое расстройство, вовлекающее сложные молекулярные

процессы [6]. Среди них ферроптоз, недавно выявленная форма клеточной гибели, привлекла значительное внимание в исследованиях ишемического инсульта [24]. Внутриклеточное накопление железа является ключевой особенностью ферроптоза, имеющей решающее значение для понимания патологии ишемического инсульта и определения потенциальных терапевтических мишеней [25]. Далее более подробно рассматривается накопление железа при ишемическом инсульте, исследуются его источники, чтобы обеспечить углубленный анализ механизмов ферроптоза и регуляции.

При ишемическом инсульте кровоснабжение тканей мозга серьезно нарушается, что снижает доставку кислорода и питательных веществ и запускает каскад биологических реакций [6]. Накопление железа становится выраженным. Исследования показывают значительное увеличение содержания железа в тканях головного мозга пациентов, перенесших инсульт, особенно в перинфарктной области. Это тесно связано с такими факторами, как нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышенная проницаемость сосудов и внутриклеточное высвобождение железа [26, 27]. Разрушение ГЭБ — ключевой фактор накопления железа. В норме ГЭБ препятствует проникновению ионов железа в ткани мозга. При ишемическом инсульте нарушенный ГЭБ обеспечивает свободный доступ железа, что приводит к чрезмерному его накоплению [28, 29]. Повышенная проницаемость сосудов также вносит значительный вклад в накопление железа. Закономерности накопления железа различаются в разных областях мозга и типах клеток, при этом микроглия обладает одной из самых высоких емкостей для хранения железа, что отражает различную чувствительность нейронов к кислороду и изменениям питательных веществ.

Внутриклеточное высвобождение железа в значительной степени способствует накоплению железа при ишемическом инсульте. Вызванное ишемией повреждение клеток высвобождает внутриклеточные ионы железа, ускоряя накопление железа [30]. Это тесно связано с митохондриальной дисфункцией, поскольку митохондрии являются основными местами хранения внутриклеточного железа. Нарушенная функция митохондрий высвобождает железо, создавая цикл, который в дальнейшем способствует избыточному накоплению железа при ишемическом инсульте [31, 32].

При ишемическом инсульте внутриклеточные источники железа разнообразны. Помимо поступления экзогенного гемоглобина, мозг содержит значительное количество эндогенного железа [33]. Во время ишемического инсульта гибель и растворение клеток высвобождают запасы эндогенного железа в окружающую среду, которое поглощают соседние клетки, способствуя накоплению железа [34]. Внутриклеточное высвобождение железа регулируется переносчиками железа, транспортными белками и другими каналами.

Подводя итог, можно сказать, что внутриклеточное накопление железа при ишемическом инсульте представляет собой сложный процесс, включающий множество факторов. Такие факторы, как нарушение ГЭБ, повышенная проницаемость сосудов, поступление гемоглобина и внутриклеточное высвобождение железа, динамически взаимодействуют. Понимание этих механизмов обеспечивает более глубокое понимание ферроптоза при ишемическом инсульте, формируя теоретическую основу для будущих методов лечения.

Механизм внутриклеточной регуляции ионов железа

При ишемическом инсульте нарушенный внутриклеточный гомеостаз железа имеет решающее значение для выживания и гибели клеток. Мы рассматриваем механизмы внутриклеточного баланса железа с упором на переносчики железа и транспортные белки, чтобы выявить регуляцию железоиндуцированной гибели клеток при ишемическом инсульте [33, 35]. Железо имеет решающее значение для клеточного метаболизма, поддержания нормальной функции клеток и реагирования на внешние стрессоры. Переносчики железа — это ключевые регуляторы внутриклеточного баланса железа [16]. Внутри организма железо регулируется путями, включающими переносчики железа и транспортные белки. Внутри клетки железо в основном транспортируется трансферрином, который транспортирует железо в кровотоке, образуя комплексы со свободным железом и попадая в клетки через транспортные белки на мембране [36, 37]. Ферритин, ответственный за накопление железа, регулирует внутриклеточное поступление железа путем контроля синтеза и деградации ферритина [37, 38]. Этот механизм имеет решающее значение для гибкого использования железа клетками. Попадая в клетку, железо участвует в различных биологических процессах, таких как дыхательная цепь митохондрий и синтез ДНК [16]. Это требует точной регуляции для поддержания внутриклеточного баланса железа и нормальной функции клетки, которая серьезно повреждается после ишемического инсульта (рис. 1).

В частности, ишемический инсульт нарушает внутриклеточную регуляцию железа, что приводит к чрезмерному накоплению железа [33]. Воспаление и повреждение сосудов в результате инсульта разрушают ГЭБ, позволяя свободному железу проникать в ткань мозга и еще больше повышать уровень железа [40]. Поврежденные и умирающие клетки выделяют железо, продлевая этот цикл. Дисфункция митохондрий также усиливает выделение железа, усиливая внутриклеточное накопление. Присущее мозгу железо, высвобождаемое при гибели клеток, поглощается соседними клетками, усугубляя накопление железа [41]. Далее мы подробно рассматриваем механизмы регуляции уровня железа при ишемическом инсульте, в том числе новые представления о гибели клеток, вызванной

Экспериментальные исследования на моделях позволили идентифицировать факторы MAP1LC3B, PTGS2 и TLR4 как потенциальные диагностические биомаркеры ишемического инсульта, что подчеркивает важную роль ферроптоза при инсульте [50].

Показано, что ингибиторы оксида железа могут уменьшить размер ишемического инфаркта, защитить ГЭБ и восстановить нормальную функцию нейронов. Активация PPAR и ингибирование АКТ после инсульта защищают ГЭБ и способствуют регенерации миелина [51, 52]. Глутатионпероксидаза-4 (GPX4), ключевой регулятор железа, ингибирует мутации железа, предполагая путь PPAR γ /AKT/GPX4 в качестве мишени для ингибирования окисления железа [53].

Препараты китайской медицины, особенно традиционный комплекс AGNHW, долгое время использовались для лечения различных заболеваний, включая инфаркт головного мозга [54]. Ранее экспериментальные исследования показали эффективность AGNHW в лечении инфаркта головного мозга с синдромом мокроты-жара и его профилактический потенциал [55]. Клинические исследования показывают, что AGNHW снижает уровень ферритина в сыворотке крови у пациентов с инсультом, что предполагает, что препарат может ингибировать ферроптоз. Было показано, что применение AGNHW уменьшает размер инфаркта, защищает ГЭБ и уменьшает повреждение митохондрий у крыс, перенесших инсульт [54]. Также установлено, что применение AGNHW снижает уровни АФК, ПОЛ и ионов Fe²⁺, демонстрируя таким образом антиферроптозные эффекты [56, 57].

При помощи жидкостной хроматографии совместно с масс-спектрометрией (LC-MS) идентифицированы ключевые компоненты AGNHW — это билирубин, берберин, байкалин и вогонозид [58]. Сетевая фармакология использовалась для изучения антиферроптозных мишеней и механизмов AGNHW; было идентифицировано 393 потенциальных компонента для лечения ишемического и геморрагического инсульта [59, 60]. Анализ баз данных показал, что компоненты AGNHW лечат инфаркт головного мозга благодаря регуляции путей PI3K-AKT и PPAR. Были идентифицированы 32 мишени, связанные с ферроптозом при ишемическом инсульте, с передачей сигналов PPAR и окислительным стрессом в качестве потенциальных регуляторных путей [61].

Анализ мишеней комплекса AGNHW позволяет предположить, что препарат оказывает антиферроптозное действие через регуляторные пути PI3K-AKT и PPAR [62]. Анализ белок-белковых взаимодействий и кластерный анализ выявили ключевые мишени: PPAR γ , АКТ и GPX4. Эксперименты по молекулярному докингу и микромасштабному термофорезу выявили сильное взаимодействие между компонентами AGNHW (билирубин, берберин, байкалин и вогонозид) и их мишенями (PPAR γ , АКТ и GPX4) [56, 61]. Это свидетельствует о ключевой роли AGNHW в регуляции ферроптоза через путь PPAR γ /AKT/GPX4 [57].

Нормальное функционирование пути PPAR γ /AKT/GPX4 ингибирует ферроптоз нейронов, сохраняет ГЭБ и способствует регенерации миелина [57]. АКТ уменьшает постишемическое повреждение нейронов. Глутатионпероксидаза GPX4, ключевой регулятор, подавляет ферроптоз, делая путь PPAR γ /AKT/GPX4 мишенью для ингибирования ферроптоза [55, 57]. На моделях показано, что PPAR γ ингибирует ферроптоз нейронов, защищает ГЭБ и поддерживает регенерацию миелина, эти данные подтверждают его терапевтический потенциал при заболеваниях ЦНС [57].

Х. Bai и соавт. [57] показали, что АКТ уменьшает постишемическое повреждение нейронов. Путь PI3K/AKT, активируемый посредством фосфорилирования, способствует ядерной транслокации и накоплению Nrf2. Таким образом, активация Nrf2 помогает предотвратить повреждение головного мозга за счет увеличения экспрессии SLC7A11, глутатиона и повышения активности GPX4 [63]. Учитывая роль GPX4 в ингибировании ферроптоза, в исследовании T. Ma et al. [64] использовали клетки линии PC12 для изучения индукции ферроптоза эрастином. Результаты экспериментов показывают, что эрастин снижает клеточную активность, в то время как компоненты AGNHW повышают жизнеспособность клеток. Уровни ПОЛ и Fe²⁺ были выше в модельной группе по сравнению с нормальной группой [65, 66]. Как оказалось, компоненты AGNHW повышают экспрессию мРНК PPAR γ , АКТ и GPX4 по сравнению с модельной группой. Кроме того, экспрессия белков PPAR γ , p-AKT /AKT и GPX4 была ниже в модельной группе, но выше в группе компонентов AGNHW по сравнению с группой хирургического моделирования [57]. Данные свидетельствуют об антиферроптотическом эффекте компонентов AGNHW при ишемическом инсульте за счет модуляции пути PPAR γ /ATK/GPX4. Эти результаты согласуются с предыдущими публикациями [55].

T.W. Hansen и соавт. [67] идентифицировали билирубин, берберин, байкалин и вогонозид в сыворотке крови AGNHW как ингибиторы ферроптоза. Билирубин может улучшать функциональность островков поджелудочной железы, что указывает на его потенциал при трансплантации островков. Повышенная экспрессия берберинем глутатионпероксидазы 1 может снижать ферроптоз нейронов при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга [68]. Вогонозид может уменьшать фиброз печени через SOCS1/P53/SLC7A11-опосредованный ферроптоз в звездчатых клетках печени, предлагая стратегию лечения фиброза печени [68]. Байкалин предотвращает ферроптоз при ишемическом инсульте и первичных нейронах коры головного мозга [69]. Таким образом, эти соединения являются потенциальными средствами лечения ишемического инсульта.

В экспериментах показано, что AGNHW значительно улучшает неврологическую функцию, уменьшает объем инфаркта и уменьшает повреждение ткани головного мозга у крыс, перенесших ишемический инсульт [70]. Увеличивает выживаемость клеток и снижает уровень ПОЛ

и Fe^{2+} в клетках PC12. Результаты *in vivo* и *in vitro* подтверждают, что AGNHW борется с ферроптозом через путь PPAR γ /ATK/GPX4 [57, 71]. Таким образом можно согласиться с выводами, что AGNHW уменьшает повреждение при инфаркте мозга за счет активации пути PPAR γ /ATK/GPX4 в процессе ингибирования ферроптоза [57]. Известно, что сигнальные пути ферроптоза включают реакцию Фентона, окислительный стресс, железорегулирующие белки, путь апоптоза и воспалительные реакции [72]. Понимание принципов работы этой сети помогает понять механизмы ферроптоза при ишемическом инсульте [57].

С тех пор как в 2012 г. был введен термин «ферроптоз», существенно расширились клинические исследования его механизмов и терапевтического потенциала. В настоящее время известно, что основные механизмы регуляции ферроптоза включают внутриклеточный липидный метаболизм, метаболизм железа, глутатион-зависимый путь и CoQ $_{10}$ -зависимый путь. Возможно, что некоторые новые регуляторы ферроптоза еще не открыты. Остается много вопросов, требующих решения, прежде всего в отношении механизмов ферроптоза и его связи с инсультом. В частности, существует ли конечный биомаркер, который запускает ферроптозную гибель клеток, и если да, то что это за биомаркер? Какую еще роль в ферроптозе играют митохондрии, кроме той, что цикл Кребса способствует ферроптозу, вызванному дефицитом цистина? Более того, поскольку основные исследования ферроптоза сосредоточены на опухолевых клетках, на нейронах, на клетках почек и на фибробластах эмбрионов мышей, возникает вопрос: происходит ли ферроптоз в других типах клеток?

КУПРОТОЗ: ДВУЛИКИЙ ЯНУС ДЛЯ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Физиологическая роль меди в клетках нервной системы

Медь необходима для регуляции ферментативной активности в нервной системе [73]. В качестве кофактора она участвует в синтезе нейромедиаторов, энергетическом метаболизме и окислительно-восстановительных реакциях [74]. Далее рассматривается физиологическая роль меди, особенно регуляция медьсодержащих ферментов [75], что является основой для понимания событий купроптоза при ишемическом инсульте.

Медь распределена по всему головному и спинному мозгу, включая нейроны, глиальные клетки и кровеносные сосуды. Его баланс жестко регулируется транспортными и запасующими белками [75]. В крови медь связывается с транспортными белками, такими как церулоплазмин, которые регулируют ее ионное состояние [32]. Нейроны используют белки-накопители меди, такие как металлотионеины, для поддержания гомеостаза. Ионы меди

поступают в нейроны по каналам, таким как CTR1, и транспортируются насосами АТР7А и АТР7В [76], обеспечивая надлежащий уровень меди в нервной системе.

Медь способствует синтезу нейротрансмиттеров путем регуляции таких ферментов, как дофамин β -гидроксилаза и тирозингидроксилаза, имеющих решающее значение для передачи сигналов дофамина [77]. Она является частью окислительно-восстановительных ферментов, таких как цитохром С-оксидаза, в дыхательной цепи митохондрий, жизненно важных для энергетического метаболизма [78]. В качестве кофактора супероксиддисмутазы (СОД) медь способствует выведению супероксид-анионов, обеспечивая антиоксидантную защиту и поддерживая нормальную функцию нервной системы [79].

Медь жизненно важна для развития нейронов, формирования синапсов и миграции нейронов путем регуляции факторов роста и молекул клеточной адгезии [32]. Физиологические роли меди многогранны, включая синтез нейротрансмиттеров, энергетический метаболизм, антиоксидантную защиту и синаптическую передачу [75]. Понимание этих функций расширяет наши знания о механизмах действия меди при ишемическом инсульте [78]. Надлежащий уровень меди имеет важное значение, что предполагает системный подход к терапевтическим стратегиям, направленных на купроптоз в качестве мишени.

Купроптоз при ишемическом инсульте

При ишемическом инсульте выживание нейрональных клеток представляет собой сложный процесс, решающую роль в котором играет медь [34]. Этот микроэлемент жизненно важен для нормальной физиологии, но во время ишемического инсульта гипоксия и плохой кровоток усиливают окислительный стресс, приводя к опосредованной медью гибели клеток [78].

Ишемический инсульт вызывает клеточные изменения, включая высвобождение и накопление ионов меди. Повреждение нейронов может привести к разрыву клеточных мембран, высвобождению меди и нарушению ее баланса [34]. Окислительный стресс и повреждения влияют на регулирующие медь белки, такие как металлотионеины, что нарушает уровень меди [80]. Белки, регулирующие медь, такие как металлотионеины, обычно играют решающую роль в модулировании накопления и распределения меди. Однако в условиях ишемического повреждения экспрессия этих белков может быть нарушена, что приводит к неадекватному накоплению меди [81]. Воспалительная реакция и повреждение сосудов, вызванные ишемическим инсультом, могут привести к разрушению ГЗБ, облегчая поступление меди из крови в ткань мозга. Это нарушает нормальное распределение меди в головном мозге, усугубляя состояние дисбаланса меди.

Окислительный стресс и воспаление при ишемическом инсульте вносят значительный вклад в дисбаланс меди, активируя внутриклеточную регуляцию меди, вызывая

неправильное высвобождение и накопление [32, 80]. В нашем обзоре мы рассматриваем взаимосвязь между купроптозом и окислительным стрессом с акцентом на его триггерах и регуляторных механизмах [19]. Ишемическое повреждение приводит к разрыву клеточной мембраны, высвобождению меди и нарушению ее взаимодействия с клеточными компонентами. Ишемический инсульт влияет на белки, которые регулируют медь, усугубляя дисбаланс [82]. Этот дисбаланс дестабилизирует окислительно-восстановительные реакции, увеличивая количество свободных радикалов и окислительное повреждение, потенциально приводя к гибели клеток.

Медь регулирует ферменты, участвующие в энергетическом метаболизме и антиоксидантной защите. Дисбаланс нарушает эти пути, влияя на функцию нейронов [32]. Это также может вызвать воспаление, усугубляя повреждение нейронов и создавая порочный круг гибели клеток [83]. При ишемическом инсульте дисбаланс меди имеет решающее значение для выживания и гибели нейронов. Стресс, разрыв клеточной мембраны и нарушение регуляции меди глубоко влияют на нейроны [34]. Купроптоз, форма гибели клеток, связан с механизмами окислительного стресса.

Митохондрии необходимы для энергетического метаболизма клеток и их выживания. Процессы купроптоза могут ухудшать функцию митохондрий, прежде всего нарушая дыхательную цепь и синтез АТФ (рис. 2).

Эффекты меди и механизмы купроптоза

Медь имеет решающее значение для нормального функционирования нервной системы [84]. При ишемическом инсульте аномальное накопление меди может вызывать гибель нейрональных клеток, что делает важным понимание механизмов купроптоза [34]. В отличие от других металлов, таких как железо, механизмы гибели клеток, индуцируемой медью, изучены недостаточно.

Научным сообществом признано, что в 2022 г. Т.Р. Голуб и П. Цветков выявили новый медьзависимый путь гибели клеток, обозначенный ими как «купроптоз». Медь взаимодействует с компонентами ацилирования ферментов цикла Кребса, вызывая чрезмерную агрегацию липоилированного белка и потерю железосернистых кластерных белков, что приводит к токсичности белков и гибели клеток [85].

Повышенные уровни меди наблюдаются у пациентов с ишемическим инсультом, но необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, индуцирует ли инсульт купроптоз нейронов и роль сиртуинов (в частности, Sirt1) в этом процессе.

Данные исследований свидетельствуют о том, что переносчики ионов меди вызывают гибель клеток путем внутриклеточного накопления меди, а не прямого воздействия этих малых молекул. П. Цветков и соавт. [85] обнаружили, что медь нацелена на ключевые ферменты цикла Кребса, причем FDX1 является ключевым

посредником в этом процессе. Исследователями также показано, что медь играет определенную роль в развитии атеросклероза. Повышенный уровень меди в сыворотке крови больных связан с более высоким риском развития атеросклероза, но механизмы неясны. Дефицит меди может снижать регуляцию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и повышать уровень холестерина, увеличивая риск атеросклероза [86]. В этом разделе рассматриваются механизмы купроптоза с акцентом на окислительный стресс, функцию митохондрий и другие факторы, чтобы лучше понять купроптоз при ишемическом инсульте.

Купроптоз значительно усиливает окислительный стресс. Медь, как катализатор окислительно-восстановительных реакций, при дисбалансе может генерировать свободные радикалы и повреждать клеточные компоненты, вызывая апоптоз и некроз [87]. Он нарушает функцию митохондрий, вызывая окислительное повреждение и нарушая ферменты цикла Кребса [85]. Медь, кофактор митохондриальных ферментов, таких как цитохром с оксидаза, участвует в окислительно-восстановительных процессах. Дисбаланс снижает функцию митохондрий, увеличивает утечку электронов, разрушает мембраны и приводит к гибели клеток. Дисбаланс меди как кофактора СОД истощает антиоксидантную защиту, делая клетки более уязвимыми к окислительному стрессу [87].

Окислительный стресс, вызванный ишемическим инсультом, может привести к высвобождению ионов меди из их нормальных связывающих форм. Этот процесс может увеличивать внутриклеточную генерацию свободных радикалов кислорода через реакцию Фентона, вызывая повреждение при окислительном стрессе. Прямое связывание и регуляция меди митохондриальными ферментами представляют собой важнейший механизм купроптоза [88]. Аномальное накопление меди может изменять стабильность митохондриальной мембраны, нарушать окислительно-восстановительный баланс внутри митохондрий и приводить к снижению ее выработки [89]. Белки, регулирующие гомеостаз меди, такие как металлотионеины, играют ключевую роль в поддержании баланса меди и предотвращении ее токсического действия. В условиях купроптоза функция этих белков может быть нарушена, что приводит к неадекватному накоплению меди [90]. Воспалительные реакции и повреждение сосудов, вызванные ишемическим инсультом, могут приводить к разрушению ГЭБ, облегчая поступление меди из крови в ткань мозга. Этот процесс нарушает нормальное распределение меди в головном мозге, усугубляя дисбаланс меди.

По сравнению с предыдущей публикацией [17], в данной статье более подробно рассматриваются механизмы купроптоза, с акцентом на его взаимосвязи с окислительным стрессом и функцией митохондрий.

Тщательный анализ последствий купроптоза позволяет получить более полное представление о патологии ишемического инсульта [91]. Кроме того, выделены нарушения регуляции функций белка, регулирующего медь,

и влияние нарушения ГЗБ на купроптоз, что предлагает новые направления для будущих углубленных исследований [92]. Купроптоз, как важный механизм гибели нейрональных клеток при ишемическом инсульте, включает нарушения окислительного стресса, функции митохондрий и истощение систем антиоксидантной защиты [33]. Тщательное понимание механизмов купроптоза имеет первостепенное значение для раскрытия патофизиологических процессов ишемического инсульта, обеспечивая более глубокую теоретическую основу для будущих терапевтических стратегий.

ОБЪЕДИНЯЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФЕРРОПТОЗА И КУПРОПТОЗА

Ишемический инсульт представляет собой тяжелое неврологическое расстройство, патофизиологические механизмы которого вовлечены в сложные процессы клеточной гибели [5]. Взаимодействие между железом и медью по-прежнему, привлекает значительное внимание исследователей [93]. Дальнейшее обсуждение посвящено углубленному рассмотрению публикаций, касающихся оценки

влияния гибели клеток, вызванной железом, и гибели клеток, вызванной медью, как объединяющих процессов при ишемическом инсульте (рис. 2).

Важно понимать фундаментальную роль железа и меди в нормальных клеточных функциях. Известно, что железо является важнейшим элементом, необходимым для поддержания нормального клеточного метаболизма, участвующим в таких процессах жизнедеятельности, как транспорт кислорода, синтез ДНК и клеточное дыхание [19]. Одновременно медь, действуя как кофермент и катализатор, участвует в окислительно-восстановительных реакциях и активности ферментов, играя жизненно важную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза. При ишемическом инсульте недостаточная перфузия крови ограничивает поступление кислорода в клетки, нарушая баланс внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций. При таких обстоятельствах избыточное накопление железа в клетках приводит к образованию АФК посредством реакции Фентона, что приводит к ПОЛ и последующей гибели клеток, индуцированной железом [83].

Исследования указывают на значительное увеличение отложения железа, ПОЛ и гибели нейронов в мозге взрослых крыс на модели ишемического инсульта. В отличие

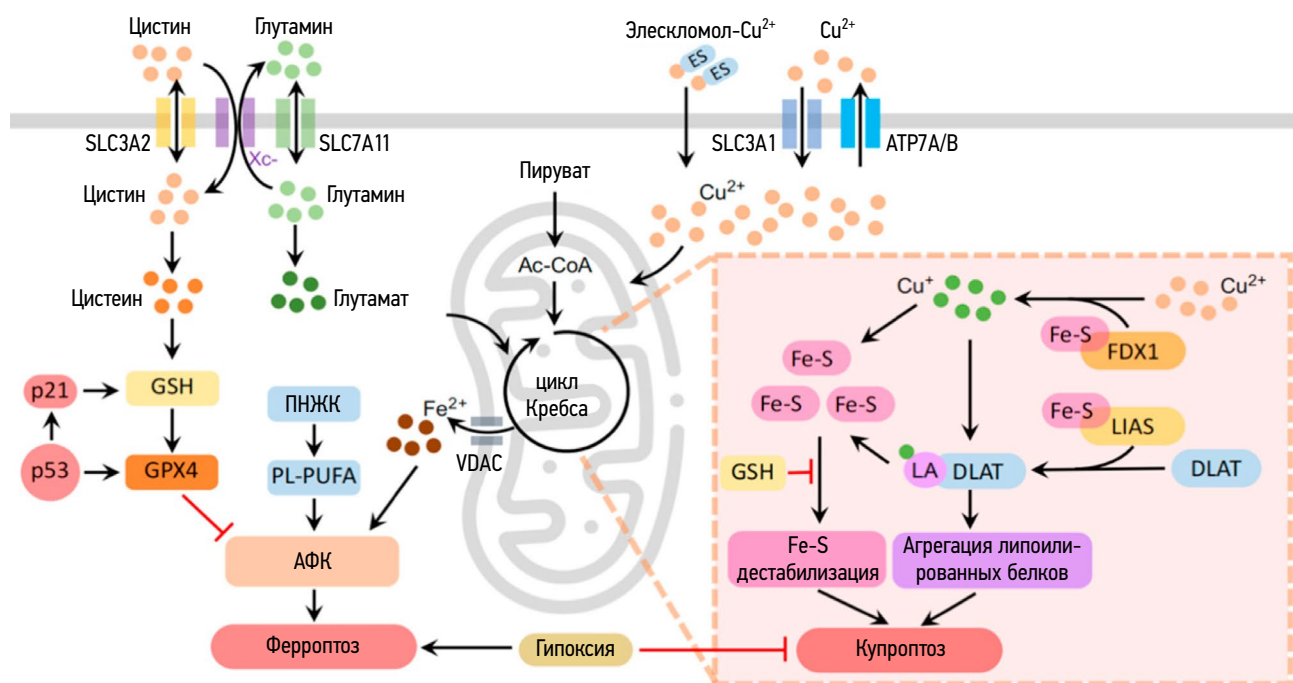


Рис. 2. Упрощенная схема взаимодействия механизмов ферроптоза и купроптоза: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA); DLAT — дигидроацетилен-трансфераза; LA — липоевая кислота; GSH — глутатион; FDX1 — ферредоксин 1; LIAS — липид-синтаза; PL-PUFA — фосфатидил полиненасыщенные жирные кислоты; GPX4 — глутатионпероксидаза 4; p53, p21 — ядерные белки; ATP7A/B — транспортеры АТФазы; VDAC — потенциал-зависимые анионные каналы. © Chao M., и соавт. 2024. Адаптировано из [107] с изменениями. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0.

Fig. 2. Simplified Scheme of Interaction between Ferroptosis and Cuproptosis Mechanisms: Phosphatidyl Polyunsaturated Fatty Acids (PL-PUFA); Glutathione (GSH); Glutathione Peroxidase 4 (GPX4); Ferredoxin 1 (FDX1); Dihydrolipoamide S-acyltransferase (DLAT); Lipoic Acid (LA) ; Lipoate synthase, regulator of Krebs cycle protein lipoylation (LIAS); Phosphatidyl Ethanolamine-Polyunsaturated Fatty Acids (PE-PUFA); Nuclear Factor (p53 ; p21); Recombinant Solute Carrier Family 3, Member 2 (SLC3A2); Recombinant Solute Carrier Family 7, Member 11 (SLC7A11); Recombinant Solute Carrier Family 7 (SLC3A1); ATPase 7 (ATP7A/B) ; Acetyl-CoA (Ac-CoA); voltage-dependent anion channels (VDAC). © Chao M., et al. 2024. Adapted from [107] with modifications. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license.

от железа медь играет двойную роль при ишемическом инсульте. С одной стороны, участвуя в активности антиоксидантных ферментов, медь подавляет образование свободных радикалов, тем самым смягчая вызванное окислительным стрессом повреждение клеток. С другой стороны, избыток меди также может способствовать образованию свободных радикалов кислорода, содействуя гибели клеток. Сложные взаимодействия железа и меди внутри клеток могут изменять распределение и концентрацию металлических элементов, влияя на судьбу клеток, особенно в контексте ишемического инсульта [12, 83].

При ишемическом инсульте перекрестное воздействие железа и меди особенно примечательно. Избыток железа может подавлять антиоксидантную функцию меди, уменьшая двойную роль меди и ускоряя гибель клеток [22, 93]. Одновременно железо и медь могут образовывать сложные координационные структуры внутри клеток, вызывая изменения в клеточном микроокружении, которые влияют на метаболизм и выживаемость клеток.

Ферроптоз и купроптоз также демонстрируют некоторое пересечение сигнальных путей. Прежде всего, железо активирует специфические сигнальные пути, такие как реакция Фентона и путь ферроптоза, вызывая гибель клеток. Между тем медь участвует в регуляции сигнальных путей клеточного апоптоза, таких как митохондриально-опосредованный путь и сигнальный путь рецептора смерти. При ишемическом инсульте перекрестное взаимодействие железа и меди может влиять на нормальную работу этих сигнальных путей, приводя к необратимому возрастанию гибели клеток. Глубокое понимание пересекающихся влияний ферроптоза и купроптоза имеет решающее клиническое значение для лечения и профилактики ишемического инсульта. Благодаря точной настройке баланса микроэлементов существует потенциал для разработки более точных стратегий вмешательства, снижающих риск гибели клеток и повышающих как выживаемость, так и качество жизни пациентов.

Кроме того, мы анализировали корреляцию между ключевыми генами и генами, ассоциированными с дефицитом железа и меди. Это позволяет предположить, что эти ключевые гены могут быть вовлечены в развитие ишемического инсульта посредством регулирующих механизмов, связанных с дефицитом железа и меди. *SRPK1* представляет собой протеинкиназу, участвующую в различных сигнальных путях и регуляции экспрессии генов. Он играет решающую роль в росте и гибели нейронов, модулируя экспрессию факторов, связанных с апоптозом, и факторов, связанных с клеточным циклом. *BIRC2*, как антиапоптозный белок, функционирует во множестве биологических процессов, таких как клеточный апоптоз, иммунный ответ и клеточный цикл. Исследования указывают на значительную роль *BIRC2* в ишемии и гипоксии. Кроме того, *KLHL3* представляет собой белок, ассоциированный со скелетом клетки, тесно связанный с ростом, дифференцировкой, перемещением и апоптозом клеток. *KLHL3*

может ингибировать путь апоптоза после ишемического инсульта, тем самым снижая гибель клеток. С помощью методов машинного обучения были идентифицированы 3 ключевых гена (*SRPK1*, *BIRC2* и *KLHL3*), их значимость была подтверждена в данных клинических исследований пациентов [83].

В нескольких исследованиях изучалась клиническая значимость ключевых генов при остром ишемическом инсульте путем корреляционного анализа по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Экспрессия мРНК *SRPK1* и *BIRC2* показала положительную корреляцию с показателями NIHSS, тогда как экспрессия мРНК *KLHL3* показала отрицательную корреляцию. Кроме того, *GPX4* служит значимым маркером ферроптоза, в то время как *FDX1* является решающим индуктором купроптоза. Интересно, что экспрессия мРНК *SRPK1* и *BIRC2* продемонстрировала отрицательную корреляцию с экспрессией мРНК *GPX4*, в то время как экспрессия мРНК *KLHL3* показала положительную корреляцию. Кроме того, экспрессия мРНК *SRPK1* и *BIRC2* положительно коррелировала с *FDX1*, в то время как экспрессия мРНК *KLHL3* демонстрировала отрицательную корреляцию [83]. Внутриклеточные ионы меди действуют как новые ингибиторы *GPX4*, а хелаторы ионов меди могут обращать вспять вызванное эрастином снижение уровня белка *GPX4* [43]. Дальнейшие исследования показали, что ионы меди индуцируют ферроптоз путем связывания с остатками цистеина C107 и C148 фермента *GPX4*, способствуя его взаимодействию с белком 1, связывающим рецептор аутофагии Tax1 (*TAX1BP1*), тем самым увеличивая убиквитинирование *GPX4* [83]. Это открытие предоставляет первоначальные доказательства взаимосвязи между купроптозом и ферроптозом. Сложность этого взаимодействия железа и меди остается недостаточно изученной в текущих исследованиях, что требует более глубоких исследований для выявления взаимного влияния.

Несмотря на то, что в научной литературе имеются обширные исследования ферроптоза и купроптоза, сохраняется пробел в знаниях о молекулярных механизмах их взаимного влияния. Будущие исследования должны быть сосредоточены на всестороннем понимании взаимодействия железа и меди при ишемическом инсульте, охватывающем их взаимную регуляцию внутри клеток, временные изменения во время патологических процессов и перекрестное воздействие на другие клеточные сигнальные пути [50]. Изучение этих вопросов улучшит наше понимание взаимодействия железа и меди при ишемическом инсульте. Последующие исследования также должны углубляться в конкретные механизмы действия железа и меди при ишемическом инсульте, обеспечивая более целевые точки для новых терапевтических стратегий [95].

Во время инфаркта головного мозга нарушается функция митохондрий, что приводит к повышенному высвобождению ионов железа в митохондриях. Ионы железа, вызывая окислительный стресс, индуцируя клеточный

апоптоз и стимулируя воспалительные реакции, играют ключевую роль в возникновении гибели нейрональных клеток, критического фактора при инфаркте головного мозга [96]. Кроме того, мы исследовали корреляцию между ключевыми генами и генами, ассоциированными с ферроптозом и заболеванием спорами меди. Н. Khan и соавт. [97] установили, что белок, кодируемый геном HFE, участвует в регуляции всасывания и накопления железа, и его мутации были связаны с наследственным гемохроматозом и неврологическими расстройствами. Вариации гена HFE могут увеличивать накопление железа в головном мозге, приводя к вызванной железом гибели нейронов. Рецептор трансферрина TFRC опосредует клеточное поглощение трансферрина, тем самым регулируя внутриклеточный уровень железа [99]. Было подтверждено, что aberrантная экспрессия гена TFRC связана с нарушением метаболизма железа и клеточным ферроптозом при некоторых неврологических заболеваниях. Кроме того, белки, кодируемые генами ATP7A и ATP7B, участвуют в транспорте и распределении меди, при этом ATP7A преимущественно экспрессируется в тонком кишечнике и головном мозге, а ATP7B — в печени [100]. Мутации в этих генах были связаны с возникновением заболевания спорами меди, что вызвало аномальное накопление ионов меди в организме и ухудшило неврологические функции. Это указывает на то, что данные ключевые гены могут быть вовлечены в возникновение инфаркта головного мозга путем регуляции механизмов ферроптоза и распада меланина.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА С УЧЕТОМ МЕХАНИЗМОВ ФЕРРОПТОЗА И КУПРОПТОЗА

Перспективные фармпрепараты для коррекции дисбаланса железа и меди

Ферроптоз и купроптоз как важнейшие молекулярные механизмы при ишемическом инсульте вызвали значительный интерес среди исследователей с точки зрения медикаментозного вмешательства [101]. В последние годы медикаментозные вмешательства, нацеленные на железо и медь, постепенно становятся объектом исследований (табл. 1). В области ферроптоза были изучены хелаторы, такие как дефероксамин (ДФО), демонстрирующие определенные нейропротекторные эффекты в экспериментах на животных [43, 90]. Эти препараты связывают свободные ионы железа, уменьшая накопление железа и ингибируя ферроптоз. Лептин, гормон, полученный из жировых клеток, ингибирует высвобождение глутамата в области СА3 гиппокампа, ослабляя ферроптоз, индуцированный эксайтотоксичностью глутамата. Лептин усиливает воспалительные факторы, опосредует понижающую регуляцию GPX4, ускоряет перегрузку железом и в конечном итоге приводит к ферроптозу [102]. Лептин стал потенциальной мишенью для лечения ишемического инсульта. Недавние исследования показывают, что новые лекарственные

Таблица 1. Фармакологические препараты для коррекции дисбаланса железа и меди — механизмы действия

Table 1. Pharmacological agents for correcting iron and copper imbalance — mechanisms of action

Препарат	Функция
Ферростатин-1, липрокстатин-1	Модулирует железозависимые пути гибели клеток, оказывает защитное действие против ишемического инсульта
Ресвератрол	Улучшает когнитивные нарушения за счет ингибирования ферроптоза нейронов гиппокампа посредством активации сигнального пути Sirt1/Nrf2/GPx4
Редактирование генов, связанных с метаболизмом железа, включая ферропортин, рецептор трансферрина	Модулирует поступление и экспорт железа в клетки, тем самым влияет на внутриклеточный уровень железа
Тетратиомолибдат (ТТМ)	Разработчики предполагают, что, связывая свободную медь и уменьшая ее накопление в организме, ТТМ оказывает аналогичные защитные эффекты при ишемическом инсульте
Транспортеры АТФаз: АТФ7А и АТФ7В	Регулирует внутриклеточное накопление и распределение меди, таким образом влияет на биодоступность меди
Малые интерферирующие РНК (siRNA) или микроРНК (miRNA)	Избирательно ингибирует экспрессию генов, связанных с метаболизмом железа и меди, тем самым модулирует внутриклеточные концентрации этих металлов
Антиоксиданты: N-ацетилцистеин, мелатонин	Снижая выработку АФК, косвенно регулируют внутриклеточный метаболизм железа и меди, уменьшают повреждение клеток и увеличивают выживаемость клеток
CRISPR-Cas9	Конструируя специфические последовательности РНК, может точно расщеплять гены-мишени внутри клеток, тем самым производя делеции, репарацию или замену генов
Кверцетин, ресвератрол	Усиливает антиоксидантный потенциал клеток за счет повышения активности внутриклеточных антиоксидантных ферментов, защищая нервную систему от повреждений при ишемическом инсульте

средства, такие как ферростатин-1 и липрокстатин-1, модулируя железозависимые пути гибели клеток, оказывают защитное действие против ишемического инсульта. Ресвератрол играет нейропротекторную роль при ишемическом инсульте [103, 104]. Наше предыдущее исследование показало, что предварительная обработка ресвератролом оказывает эффекты, аналогичные эффектам ингибитора ферроптоза ферростатина-1, в подавлении изменений ферроптоза, связанных с нейронами, таких как перегрузка железом, окислительное повреждение окислительно-восстановительной системы, нарушение структуры митохондрий и усиление регуляции GPX4. Исследования также показали, что ресвератрол улучшает когнитивные нарушения за счет ингибирования ферроптоза нейронов гиппокампа посредством активации сигнального пути Sirt1/Nrf2/GPx4 [83, 105]. Кроме того, недавние данные демонстрируют, что Sirt1 ингибирует ферроптоз через другой важный исполнительный фактор, SLC7A11, участвующий в нейропротекции против ишемического инсульта как *in vivo*, так и *in vitro* [106, 107]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли Sirt1 напрямую ингибировать ферроптоз путем деацетилирования молекул, связанных с ферроптозом, оказывая таким образом нейропротекторный эффект.

Показано, что, как и железо, медь выполняет двоякую роль (эффект Януса) при ишемическом инсульте. В связи с этим регулирование баланса меди стало ключевым направлением лечения медьзависимых заболеваний. В настоящее время отдельные хелаторы меди, такие как тетраиомолибдат, были исследованы для лечения заболеваний, связанных с метаболизмом меди, прежде всего болезни Вильсона. Эти препараты, связывая свободную медь, уменьшают ее накопление в организме и, как ожидается, оказывают аналогичное защитное действие при ишемическом инсульте. Кроме того, интерес исследователей вызвали натуральные продукты с антиоксидантными свойствами, такие как кверцетин и ресвератрол. Эти вещества усиливают антиоксидантный потенциал клеток за счет повышения активности внутриклеточных антиоксидантных ферментов, тем самым защищая нервную систему от повреждения при ишемическом инсульте. В контексте медикаментозных вмешательств в отношении железа и меди комбинированная терапия может быть более эффективной стратегией. Учитывая сложные взаимодействия железа и меди внутри клеток, одновременное воздействие на оба микроэлемента обещает комплексную регуляцию внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса. Таким образом, проведение исследований по комбинированной терапии препаратами железа и меди для поиска более идеальных подходов к лечению является направлением будущего развития (рис. 3).

Будущие исследования должны быть сосредоточены на выяснении специфических механизмов действия железа и меди в нервной системе, разработке более эффективных лекарств и изучении потенциала комбинированной

терапии. Это не только открывает перспективы для новых стратегий лечения ишемического инсульта, но и закладывает основу для лечения других, связанных с ним, неврологических расстройств. Ожидается, что углубленные исследования медикаментозных вмешательств в отношении железа и меди станут весьма перспективным терапевтическим направлением в этой области.

Редактирование генов и таргетная терапия

Смерть и купроптоз при ишемическом инсульте, как важнейшие патологические процессы, привлекли широкое внимание исследователей. При поиске новых стратегий лечения и перспектив исследований редактирование генов и других таргетных терапевтических методов для модуляции уровней внутриклеточного железа и меди представляются перспективной областью. Далее рассматриваются принципы, текущее применение и будущее исследований этих стратегий лечения.

Технология редактирования генов, как точный биологический инструмент, продемонстрировала огромный потенциал в регулировании внутриклеточных уровней железа и меди. CRISPR-Cas9, в настоящее время наиболее переносимой и широко применяемый инструмент редактирования генов, находит широкое применение в исследованиях ишемического инсульта. Конструируя специфические направляющие последовательности РНК, система CRISPR-Cas9 может точно расщеплять гены-мишени в клетках, тем самым достигая делеции, репарации или замены генов. При регуляции уровней железа и меди исследователи пытаются редактировать гены, связанные с метаболизмом этих микроэлементов, для контроля внутриклеточных уровней железа и меди. Например, редактирование генов, связанных с метаболизмом железа, таких как ферропортин и рецептор трансферрина, может модулировать поступление и экспорт железа в клетку, тем самым влияя на внутриклеточный уровень железа. Аналогичным образом редактирование генов, связанных с метаболизмом меди, таких как ATP7A и ATP7B, может регулировать внутриклеточное накопление и распределение меди, влияя на биодоступность меди. Это предоставляет исследователям прямое и эффективное средство для точного регулирования внутриклеточных уровней железа и меди.

Помимо технологии редактирования генов, в исследованиях ишемического инсульта нашли применение различные другие таргетные терапевтические подходы. Технология РНК-интерференции (RNAi) представляет собой метод, при котором фрагменты РНК избирательно нацелены на определенные гены, демонстрируя потенциальные терапевтические эффекты в регуляции метаболизма железа и меди. Конструируя малые интерферирующие РНК (siRNA) или микроРНК (miRNA), исследователи могут избирательно ингибировать экспрессию генов, связанных с метаболизмом железа и меди, тем самым модулируя внутриклеточные уровни этих металлов. Преимущества метода заключаются

в относительно короткой продолжительности лечения и более низкой терапевтической дозировке, что снижает ненужные побочные эффекты. Кроме того, учитывая окислительный стресс, характерный для ишемического инсульта, антиоксидантная терапия также рассматривается как важная целевая стратегия. Антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин и мелатонин, снижая выработку активных форм кислорода, косвенно регулируют внутриклеточный метаболизм железа и меди, уменьшая повреждение и повышая выживаемость клеток.

ВЫВОДЫ

При ишемическом инсульте исследователи уделяли особое внимание ферроптозу и купроптозу как критическим механизмам гибели клеток. Изучение того, как эти пути функционируют в нервной системе во время инсульта, дает ценную информацию о молекулярных основах повреждения ткани мозга. Понимание их роли может привести к разработке новых терапевтических стратегий.

Ферроптоз, или железозависимая гибель клеток, вызывается избытком ионов железа. Во время ишемического инсульта накопление этих ионов в клетках запускает этот деструктивный путь. Помимо прямого повреждения нервных клеток, ферроптоз усугубляет воспаление на более поздних стадиях инсульта. Исследования показывают, что он ускоряет апоптоз нейронов, вызывая окислительный стресс, вовлекая митохондрии и сигнальные пути, такие как NF-κB и p53. Этот процесс усиливает воспаление нервной системы, усиливая повреждение ткани мозга в опасном цикле.

И наоборот, купроптоз недавно привлек внимание из-за своей роли в развитии ишемического инсульта. Медь, необходимая живым организмам, жестко регулируется в условиях гипоксически-ишемической среды. Исследования показывают, что высвобождение микроэлемента тесно коррелирует с выживанием или гибелью нервных клеток во время инсульта. Купроптоз зависит от регуляции ионами меди окислительно-восстановительных реакций и их влияния на функцию митохондрий, что приводит

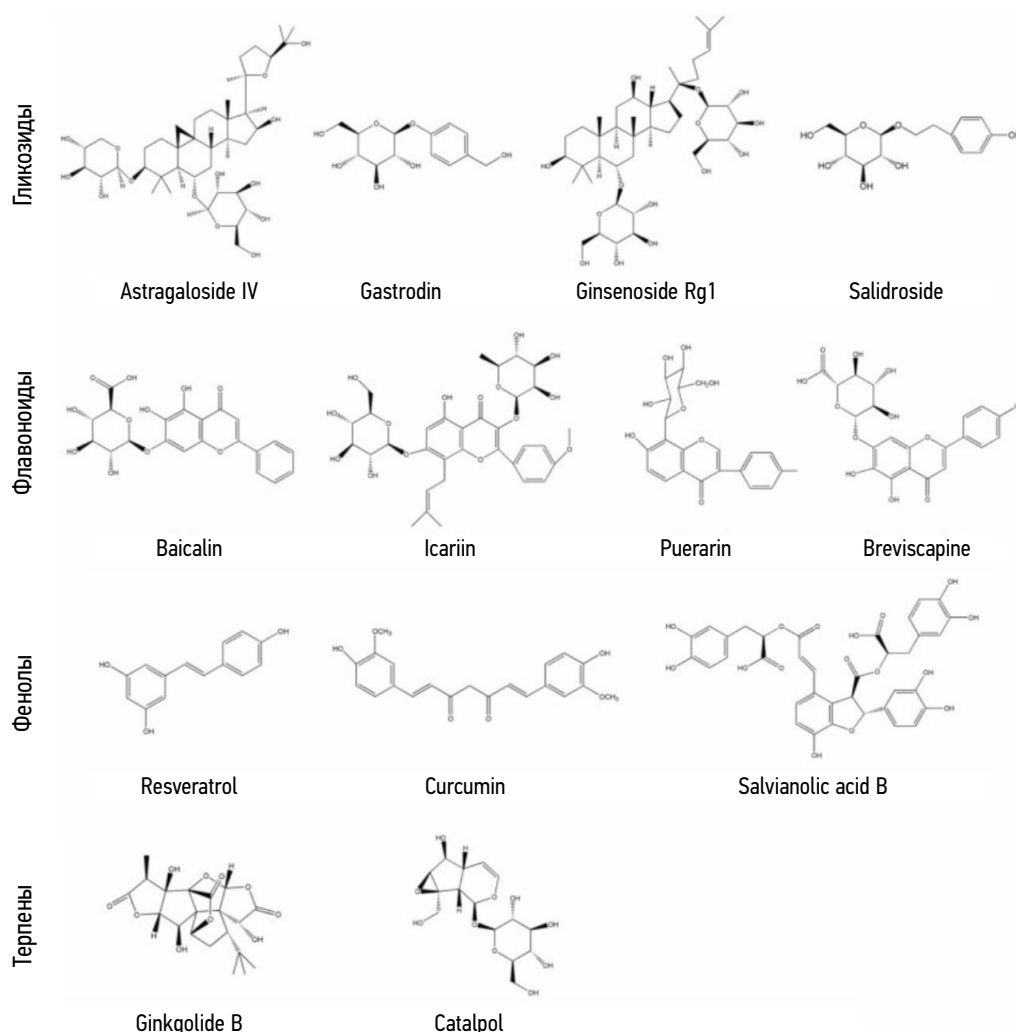


Рис. 3. Химические формулы некоторых потенциальных корректоров ферроптоза и купроптоза.

Fig. 3. Chemical Structures of Selected Potential Ferroptosis and Cuproptosis Modulators.

к гибели нервных клеток. Более того, он способствует развитию нейровоспаления, взаимодействуя с ферроптозом, создавая сложную сеть гибели клеток после инсульта.

Чтобы углубить понимание ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте, будущие исследования должны быть сосредоточены на анализе путей передачи сигналов клеточной гибели, прояснении молекулярной передачи сигналов в этих путях, включая ключевые факторы и регуляторные механизмы.

Перспектива изучения новых терапевтических стратегий

В связи с решающей ролью ферроптоза и купроптоза при инсультах крайне важно разработать инновационные нейропротекторные методы лечения. Этому будет способствовать изучение способов предотвращения избыточного накопления ионов железа и меди, потенциально жизненно важных для будущих методов лечения.

Учитывая изменчивый характер клеточной гибели, связанной с инсультом, исследователи могут использовать усовершенствованную визуализацию и биосенсоры для мониторинга процессов ферроптоза и купроптоза в режиме реального времени. Изучение связей между ферроптозом, купроптозом и восстановлением нервной системы может выявить пути, способствующие регенерации нервной системы.

Лечение ферроптоза и купроптоза у пациентов с ишемическим инсультом предлагает разнообразные возможности. В будущих исследованиях приоритетными темами могут стать медикаментозная терапия, биотехнологии и вмешательства в качестве потенциальных фокусных точек. Например, разработка целевых хелаторов железа и регуляторов меди для модуляции баланса микроэлементов может эффективно смягчать процессы гибели клеток. Кроме того, использование методов редактирования генов

для усиления механизмов клеточной репарации представляется перспективным терапевтическим подходом.

В целом, глубокое изучение механизмов ферроптоза и купроптоза при ишемическом инсульте, наряду с изучением будущих направлений исследований и лечения, обещает инновационные идеи и методологии для профилактики и лечения инсульта. Прогресс в этой области может привести к значительному продвижению в неврологии и науке о мозге, открывая более эффективные подходы к лечению пациентов с ишемическим инсультом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: В.И. Ващенко, Н.Ф. Сороколетова, П.Д. Шабанов — анализ данных, разработка общей концепции, написание статьи.

Источники финансирования. Авторы не использовали внешней финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions: All authors made significant contributions to the conception, conduct of the study and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: V.I. Vashchenko, N.F. Sorokoletova, P.D. Shabanov, data analysis, development of the general concept, writing the article.

Sources of funding: The authors did not use an external financial support.

Conflict of interest: The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(9):561–566. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002
2. Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova My, editors. *Stroke: modern technologies of diagnostics and treatment: a guide for doctors*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2018. 360 p. (In Russ.)
3. Morotti A, Poli L, Costa P. Acute stroke. *Semin Neurol*. 2019;39(1):61–72. EDN: WYTLTR doi: 10.1055/s-0038-1676992
4. Lanás F, Seron P. Facing the stroke burden worldwide. *Lancet Glob Health*. 2021;9(3):e235–e236. EDN: ILUEGM doi: 10.1016/S2214-109X(20)30520-9
5. Montaña A, Hanley DF, Hemphill III JC. Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:229–248. EDN: FNOUWS doi: 10.1016/B978-0-444-64034-5.00019-5
6. Qin C, Yang S, Chu YH. et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):215. doi: 10.1038/s41392-022-01129-1
7. Patil S, Rossi R, Jabrah D, et al. Detection, diagnosis and treatment of acute ischemic stroke: current and future perspectives. *Front Med Tech*. 2022;4:748949. EDN: UTZVUE doi: 10.3389/fmedt.2022.748949

8. Zhang Q, Jia M, Wang Y, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia–reperfusion injury. *Neurochem Res.* 2022;47(12):3525–3542. EDN: PCSSIB doi: 10.1007/s11064-022-03697-8
9. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neural Sci.* 2017;38(7):1167–1186. EDN: AUZPFB doi: 10.1007/s10072-017-2938-1
10. Krysko DV, Berghe TV, D'Herde K, et al. Apoptosis and necrosis: detection, discrimination and phagocytosis. *Methods.* 2008;44(3):205–221. doi: 10.1016/j.ymeth.2007.12.001
11. Li S, Huang Y. Ferroptosis: an iron-dependent cell death form linking metabolism, diseases, immune cell and targeted therapy. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(1):1–12. EDN: TTXNGG doi: 10.1007/s12094-021-02669-8
12. Vashchenko VI, Sorocoletova EF, Shabanov PD. Modern representations about signaling pathways and protective mechanisms of ferroptosis. A biological role of diffusion of death signals of ferroptotic cells. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(3):195–214. EDN: UGQWNU doi: 10.17816/RCF567780
13. Chen J, Jiang Y, Shi H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020;472(10):1415–1429. EDN: XJHZCG doi: 10.1007/s00424-020-02412-2
14. Zhang G, Wang X, Rothermel BA, et al. The integrated stress response in ischemic diseases. *Cell Death Different.* 2022;29(4):750–757. EDN: WEYETP doi: 10.1038/s41418-021-00889-7
15. Ghosh MK, Chakraborty D, Sarkar S, et al. The interrelationship between cerebral ischemic stroke and glioma: a comprehensive study of recent reports. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:42. EDN: OYYTKR doi: 10.1038/s41392-019-0075-4
16. Gao G, Li J, Zhang Y, Chang YZ. Cellular Iron metabolism and regulation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1173:21–32. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5_2
17. Nikolaev AA, Provatar NP, Kashirskaja EI. Ferroptosis in the pathogenesis of cerebral circulation disorders. *Modern problems of science and education.* 2022;(5):138. EDN: PWDCUJ doi: 10.17513/spno.32005
18. Jin Y, Zhuang Y, Liu M, et al. Inhibiting ferroptosis: a novel approach for stroke therapeutics. *Drug Discovery Today.* 2021;26(4):916–930. EDN: AFCOOO doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.020
19. Vashchenko VI, Chuklovin AB, Shabanov PD. Copper-dependent cell death (cuproptosis): perspectives for pharmacological correction in human diseases. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2024;15(4):287–324. (In Russ.) doi: 10.17816/phbn641854
20. Chen X, Cai Q, Liang R, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death Dis.* 2023;14(2):105. EDN: MYGGVJ doi: 10.1038/s41419-023-05639-w
21. Mu Q, Chen L, Gao X, et al. The role of iron homeostasis in remodeling immune function and regulating inflammatory disease. *Sci Bull.* 2021;66(17):1806–1816. EDN: XUAFSF doi: 10.1016/j.scib.2021.02.010
22. Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7:378. EDN: ARLRHM doi: 10.1038/s41392-022-01229-y
23. Chang CP, Wu KC, Lin CY, et al. Emerging roles of dysregulated adenosine homeostasis in brain disorders with a specific focus on neurodegenerative diseases. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):70. EDN: YECATM doi: 10.1186/s12929-021-00766-y
24. Tang H, Wen J, Qin T, et al. New insights into sirt1: potential therapeutic targets for the treatment of cerebral ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1228761. EDN: GKVGTZ doi: 10.3389/fncel.2023.1228761
25. Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Organelle-specific regulation of ferroptosis. *Cell Death Differ.* 2021;28(10):2843–2856. EDN: LVUICE doi: 10.1038/s41418-021-00859-z
26. Zhang X, Gou YJ, Zhang Y, et al. Hepcidin overexpression in astrocytes alters brain iron metabolism and protects against amyloid- β induced brain damage in mice. *Cell Death Discov.* 2020;6(1):113. EDN: AOQFTI doi: 10.1038/s41420-020-00346-3
27. Urrutia PJ, Bórquez DA, Núñez MT. Inflaming the brain with iron. *Antioxidants.* 2021;10(1):61. EDN: AVNSRZ doi: 10.3390/antiox10010061.
28. Hussain B, Fang C, Chang J. Blood–brain barrier breakdown: an emerging biomarker of cognitive impairment in normal aging and dementia. *Front Neurosci.* 2021;15:688090. EDN: MDZGKM doi: 10.3389/fnins.2021.688090
29. Wu D, Chen Q, Chen X, et al. The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):217. EDN: SDWRPN doi: 10.1038/s41392-023-01481-w
30. Zhang Y, Lu Y, Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9395. EDN: OTUZTP doi: 10.3390/ijms23169395
31. Rolston RK, Perry G, Zhu X, et al. Iron: a pathological mediator of alzheimer disease? *Agro Food Ind Hi-Tech.* 2009;19(6):33–36.
32. Chen X, Yu C, Kang R, et al. Iron metabolism in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:590226. EDN: BMGSHC doi: 10.3389/fcell.2020.590226
33. Guo J, Tuo QZ, Lei P. Iron, ferroptosis, and ischemic stroke. *J Neurochem.* 2023;165(4):487–520. EDN: VTQPIR doi: 10.1111/jnc.15807
34. Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev.* 2022;42(1):259–305. EDN: VZKYOB doi: 10.1002/med.21817
35. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukocyte Biol.* 2010;87(5):779–789. EDN: MZOEHH doi: 10.1189/jlb.1109766
36. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Labor Sci.* 2003;40(2):151–182. doi: 10.1080/713609332
37. Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(2):133–155. EDN: UZMQKR doi: 10.1038/s41580-023-00648-1
38. Ri MH, Xing Y, Zuo HX, et al. Regulatory mechanisms of natural compounds from traditional Chinese herbal medicines on the microglial response in ischemic stroke. *Phytomedicine.* 2023;116:154889. EDN: KITUYB doi: 10.1016/j.phymed.2023.154889
39. Zhang L, Bai XY, Sun KY, et al. A new perspective in the treatment of ischemic stroke: ferroptosis. *Neurochem Res.* 2024;49(4):815–823. EDN: PTEHJX doi: 10.1007/s1064-023-04096-3
40. Pei J, You X, Fu Q. Inflammation in the pathogenesis of ischemic stroke. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20(4):772–783. doi: 10.1155/2013/512978
41. Fang S, Yu X, Ding H, et al. Effects of intracellular iron overload on cell death and identification of potent cell death inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(1):297–303. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.019

42. Datta A, Sarmah D, Mounica L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy. *Translat Stroke Res.* 2020;11(6):1185–1202. EDN: HPV0BG doi: 10.1007/s12975-020-00806-z
43. Yu Y, Yan Y, Niu F. et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. *Cell Death Dis.* 2021;7(1):193. EDN: HKYIZL doi: 10.1038/s41420-021-00579-w
44. Chen Y, Guo X, Zeng Y, et al. Oxidative stress induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death. *Sci Rep.* 2023;13(1):15515. EDN: IDHFAE doi: 10.1038/s41598-023-42760-4
45. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, et al. ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells. *Oxid Med Cell Long.* 2019;2019:6175804. EDN: XGATVO doi: 10.1155/2019/6175804
46. Wang J, Lv C, Wei X, Li F. Molecular mechanisms and therapeutic strategies for ferroptosis and cuproptosis in ischemic stroke. *Brain Behav Immun Health.* 2024;40:100837. EDN: UXWMPZ doi: 10.1016/j.bbih.2024.100837
47. Li R, Wilson KF, Cerione RA. Elucidation of an mTORC2-PKC-NRF2 pathway that sustains the ATF4 stress response and identification of Sirt5 as a key ATF4 effector. *Cell Death Dis.* 2022;8(1):357. EDN: PYSMGU doi: 10.1038/s41420-022-01156-5
48. Cardona CJ, Montgomery MR. Iron regulatory proteins: players or pawns in ferroptosis and cancer? *Front Mol Biosci.* 2023;10:1229710. EDN: TECPZF doi: 10.3389/fmolb.2023.1229710
49. Chen Y, Fang ZM, Yi X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways. *Cell Death Dis.* 2023;14(3):205. EDN: PWSEPR doi: 10.1038/s41419-023-05716-0
50. Chen G, Li L, Tao H. Bioinformatics identification of ferroptosis-related biomarkers and therapeutic compounds in ischemic stroke. *Front Neurol.* 2021;12:745240. EDN: LGGMXN doi: 10.3389/fneur.2021.745240
51. Li J, Cao F, Yin HL. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Discov.* 2020;11(2):88. EDN: SW000 doi: 10.1038/s41419-020-2298-2
52. Du Y, Guo Z. Recent progress in ferroptosis: inducers and inhibitors. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):501. EDN: KZQHUZ doi: 10.1038/s41420-022-01297-7
53. Wang H, Wang C, Li B, et al. Discovery of ML210-based glutathione peroxidase 4 (GPX4) degrader inducing ferroptosis of human cancer cells. *Eur J Med Chim.* 2023;254:115343. EDN: UTTN00 doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115343
54. Tsoi B, Chen X, Gao C, et al. Neuroprotective effects and hepatorenal toxicity of Angong Niu Huang Wan against ischemia-reperfusion brain injury in rats. *Front Pharmacol.* 2019;10:593. EDN: HFBGUC doi: 10.3389/fphar.2019.00593
55. Wang GH, Lan R, Zhen XD, et al. An-Gong-Niu-Huang Wan protects against cerebral ischemia induced apoptosis in rats: up-regulation of Bcl-2 and down-regulation of Bax and caspase-3. *J Ethnopharmacol.* 2014;154(1):156–162. doi: 10.1016/j.jep.2014.03.057
56. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(1):5080843. EDN: JJTBV doi: 10.1155/2019/5080843
57. Bai X, Zheng E, Tong L, et al. Angong Niu Huang Wan inhibit ferroptosis on ischemic and hemorrhagic stroke by activating PPAR γ /AKT/GPX4 pathway. *J Ethnopharmacol.* 2024;321:117438. EDN: CNPKAQ doi: 10.1016/j.jep.2023.117438
58. Thomas SN, French D, Jannetto PJ, et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for clinical diagnostics. *Nat Rev Methods Primers.* 2022;2(1):96. doi: 10.1038/s43586-022-00175-x
59. Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula. *J Ethnopharmacol.* 2023;309:116306. EDN: GHZATL doi: 10.1016/j.jep.2023.116306
60. Li Y, Du Y, Zhou Y, et al. Iron and copper: critical executioners of ferroptosis, cuproptosis and other forms of cell death. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):327. EDN: HHYNBN doi: 10.1186/s12964-023-012267-1
61. Gu X, Jin B, Qi Z, et al. Identification of potential microRNAs and KEGG pathways in denervation muscle atrophy based on meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):13560. EDN: ANAHLF doi: 10.1038/s41598-021-92489-1
62. Chen L, Chu C, Lu J, et al. Gene ontology and KEGG pathway enrichment analysis of a drug target-based classification system. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126492. EDN: UUJXXJ doi: 10.1371/journal.pone.0126492
63. Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules.* 2020;25(22):5474. EDN: ZFPIYQ doi: 10.3390/molecules25225474
64. Ma T, Du J, Zhang Y. et al. GPX4-independent ferroptosis—a new strategy in disease's therapy. *Cell Death Dis.* 2022;8(1):434. EDN: ROHCGR doi: 10.1038/s41420-022-01212-0
65. Sun Y, Deng R, Zhang C. Erastin induces apoptotic and ferroptotic cell death by inducing ROS accumulation by causing mitochondrial dysfunction in gastric cancer cell HGC–27. *Mol Med Rep.* 2020;22(4):2826–2832. EDN: OKVKKD doi: 10.3892/mmr.2020.11376
66. Yan R, Xie E, Li Y, et al. The structure of erastin-bound xCT–4F2hc complex reveals molecular mechanisms underlying erastin-induced ferroptosis. *Cell Res.* 2022;32(7):687–690. EDN: LYPSMV doi: 10.1038/s41422-022-00642-w
67. Hansen TW, Mathiesen SB, Walaas SI. Bilirubin has widespread inhibitory effects on protein phosphorylation. *Pediatr Res.* 1996;39(6):1072–1077. doi: 10.1203/00006450-199606000-00023
68. Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med.* 2022;188:146–161. EDN: GETNDY doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.00
69. Liang W, Huang X, Chen W. The effects of baicalin and baicalein on cerebral ischemia: a review. *Aging Dis.* 2017;8(6):850–867. EDN: YEAPET doi: 10.14336/AD.2017.0829
70. Chen H, Luo Y, Tsoi B, et al. Angong Niu Huang Wan reduces hemorrhagic transformation and mortality in ischemic stroke rats with delayed thrombolysis: involvement of peroxynitrite-mediated MMP-9 activation. *Chin Med.* 2022;17(1):51. EDN: CYVMUN doi: 10.1186/s13020-022-00595-7
71. Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4. *Free Rad Biol Med.* 2020;152:175–185. EDN: EWMDQM doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.02
72. Yu Y, Yan Y, Niu F, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. *Cell Death Dis.* 2021;7(1):193. EDN: HKYIZL doi: 10.1038/s41420-021-00579-w
73. Grubman A, White AR. Copper as a key regulator of cell signalling pathways. *Expet Rev Mol Med.* 2014;16:e11. EDN: FAIOIO doi: 10.1017/erm.2014.11
74. Tannous C, Booz GW, Altara R, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide: biosynthesis, consumption and therapeutic role in

- cardiac diseases. *Acta Physiol.* 2021;231(3):e13551. EDN: GLCZFI doi: 10.1111/apha.13551
75. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol.* 2014;116:33–57. EDN: SPLBGN doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.01.002
76. Mandal T, Kar S, Maji S, et al. Structural and functional diversity among the members of CTR, the membrane copper transporter family. *J Membr Biol.* 2020;253(5):459–468. EDN: DLKAOB doi: 10.1007/s00232-020-00139-w
77. An Y, Li S, Huang X, et al. The role of copper homeostasis in brain disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13850. EDN: WLRSSJ doi: 10.3390/ijms232213850
78. Borodinsky LN, Belgacem YH, Swapna I, et al. Dynamic regulation of neurotransmitter specification: relevance to nervous system homeostasis. *Neuropharmacology.* 2014;78:75–80. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.12.005
79. Lennicke C, Cochemé HM. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Mol Cell.* 2021;81(18):3691–3707. EDN: SEEOCG doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.018
80. Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutiérrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(5):698–714. EDN: RNXDHL doi: 10.2174/1871527311312050015
81. Gudekar N, Shanbhag V, Wang Y, et al. Metallothioneins regulate ATP7A trafficking and control cell viability during copper deficiency and excess. *Sci Rep.* 2020;10(1):7856. EDN: PEXQDC doi: 10.1038/s41598-020-64521-3
82. Xue Q, Kang R, Klionsky DJ, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy. *Autophagy.* 2023;19(8):2175–2195. EDN: EMHDES doi: 10.1080/15548627.2023.2200554
83. Chang CJ, Brady DC. Capturing copper to inhibit inflammation. *Nat Chem Biol.* 2023;19(8):937–939. EDN: IPKCSQ doi: 10.1038/s41589-023-01383-6
84. Tapiero H, Townsend DA, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(9):386–398. EDN: XRRJLP doi: 10.1016/S0753-3322(03)00012-X
85. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022;375(6586):1254–1261. EDN: LRZPSA doi: 10.1126/science.abf0529
86. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(1):58–68. EDN: MATNOB doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
87. Chen Z, Li YY, Liu X. Copper homeostasis and copper-induced cell death: novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging. *Biomed Pharmacother.* 2023;169:115839. EDN: ANSIIY doi: 10.1016/j.biopha.2023.115839
88. Itoh S, Ozumi K, Kim HW, et al. Novel mechanism for regulation of extracellular SOD transcription and activity by copper: role of antioxidant-1. *Free Rad Biol Med.* 2009;46(1):95–104. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.03
89. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc.* 1998;75(2):199–212. doi: 10.1007/s11746-998-0032-9
90. Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of copper on mitochondrial function and metabolism. *Front Mol Biosci.* 2021;8:711227. EDN: UUWEOU doi: 10.3389/fmolb.2021.711227
91. Okita Y, Rcom-H'cheo-Gauthier AN, Goulding M, et al. Metallothionein, copper and alpha-synuclein in alpha-synucleinopathies. *Front Neurosci.* 2017;11:114. doi: 10.3389/fnins.2017.00114
92. Lombardo MF, Panebianco S, Azzaro A, et al. Assessing copper-alternative products for the control of pre-and postharvest citrus Anthracnose. *Plants (Basel).* 2023;12(4):904. EDN: ZEAQJ doi: 10.3390/plants12040904
93. Deng H, Zhu S, Yang H, et al. The dysregulation of inflammatory pathways triggered by copper exposure. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(2):539–548. doi: 10.1007/s12011-022-03171-0
94. Tatsumi Y, Kato A, Kato K, et al. The interactions between iron and copper in genetic iron overload syndromes and primary copper toxicoses in Japan. *Gepathol Res.* 2018;48(9):679–691. EDN: VICAZV doi: 10.1111/hepr.13200
95. Zhang M, Li W, Wang Y, et al. Association between the change of serum copper and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Mol Neurosci.* 2020;70(3):475–480. EDN: EAICUV doi: 10.1007/s12031-019-01441-6
96. Tang D, Kroemer G. Ferroptosis. *Curr Biol.* 2020;30(21):R1292–R1297. EDN: XEISCF doi: 10.1038/s41422-020-00441-1
97. Khan H, Grewal AK, Singh TG. Mitochondrial dynamics related neurovascular approaches in cerebral ischemic injury. *Mitochondrion.* 2022;66:54–66. EDN: TFJQQA doi: 10.1016/j.mito.2022.08.001
98. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene.* 2015;574(2):179–192. EDN: VFTYLT doi: 10.1016/j.gene.2015.10.009
99. Kim Y, Connor JR. The roles of iron and HFE genotype in neurological diseases. *Mol Aspects Med.* 2020;75:100867. EDN: GLPYMG doi: 10.1016/j.mam.2020.100867
100. Linz R, Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins. *Journal of bioenergetics and biomembranes.* 2007;39(5–6):403–407. EDN: MGNNTT doi: 10.1007/s10863-007-9101-2
101. Li N, Duan YH, Chen L, et al. Iron metabolism: an emerging therapeutic target underlying the anti-Alzheimer's disease effect of ginseng. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;79:127252. EDN: HBHLYZ doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127252
102. Li Y, Li M, Feng S, et al. Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2024;19(3):611–618. EDN: JQEVQK doi: 10.4103/1673-5374.380870
103. Zhang Z, Wu Y, Yuan S, et al. Glutathione peroxidase 4 participates in secondary brain injury through mediating ferroptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2018;1701:112–125. EDN: YKLPVJ doi: 10.1016/j.brainres.2018.09.012
104. Park JY, Han S, Ka HI, et al. Silent mating-type information regulation 2 homolog 1 overexpression is an important strategy for the survival of adapted suspension tumor cells. *Cancer Sci.* 2019;110(9):2773–2782. doi: 10.1111/cas.14147
105. Cao W, Dou Y, Li A. Resveratrol boosts cognitive function by targeting SIRT1. *Neurochem Res.* 2018;43(9):1705–1713. EDN: SNCKAF doi: 10.1007/s11064-018-2586-8
106. Su G, Yang W, Wang S, et al. SIRT1-autophagy axis inhibits excess iron-induced ferroptosis of foam cells and subsequently increases IL-1B and IL-18. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;561:33–39. EDN: XWBQBX doi: 10.1016/j.bbrc.2021.05.011
107. Chao M, Min W, Li Zh, Boyi G. Metabolic cell death in cancer: ferroptosis, cuproptosis, disulfitdptosis, and beyond. *Protein & Cell.* 2024;15(9):642–660. doi: 10.1093/procel/pwae003

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук;
адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д. 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Елена Федоровна Сороколетова, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-9645-3391; e-mail: helensoroc@yandex.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Vladimir I. Vashchenko**, Dr. Sci. (Biology);
address: 6 Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg,
194044, Russia; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Elena F. Sorokoletova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-9645-3391; e-mail: helensoroc@yandex.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author