

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

ПСИХО **Ф**АРМАКОЛОГИЯ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ **Н**АРКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

PSYCHO **P**HARMACOLOGY
AND BIOLOGICAL **N**ARCOLOGY



TOM 15
VOLUME 15

ВЫПУСК 4
ISSUE 4

2024

FOUNDERS AND PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**The journal was founded
in Saint Petersburg in 2000**

Published 4 times a year

INDEXING

elibrary.ru

[Lens](http://lens.org)

[OpenAlex](http://openalex.org)

[CrossRef](http://crossref.org)

[Dimensions](http://dimensions.org)

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Subscription to the printed version:

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Volume 15 | Issue 4 | 2024

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Izhevsk, Russia),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

EXECUTIVE SECRETARY

Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biology) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

EDITORIAL BOARD

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Smolensk, Russia),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Sochi, Russia),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Biology), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

EDITORIAL COUNCIL

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA),
ORCID: 0000-0002-0563-8295

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Aida A. Zurdinova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)

Natalya P. Katunina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Bryansk, Russia)

Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Olga V. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Smolensk, Russia)

Valery G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Evgeny V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Irkutsk, Russia)

Varery P. Pavlenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Aktobe, Kazakhstan)

Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)

Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Pavel V. Rodichkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vagif Soultanov, Professor (Melbourne, Australia)

Viktor I. Tikhonov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Blagoveshchensk, Russia)

Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Yang Baofeng, Professor (Harbin, China)

Islomuddin A. Yunusov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Dushanbe, Tajikistan)

Rudrapal Mithun, PhD, Professor, Andhra Pradesh (India)

Dora Babu Neeruguttu, PhD, Professor (Iraq)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Permissions to reproduce material must be obtained from the publisher and retained in order to confirm the legality of using reproduced materials

16+

© Eco-Vector, 2024



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулочек, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: Россия, 191181, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулочек, д. 3, литера А,
помещение 1Н

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**Журнал основан в 2000 году
в Санкт-Петербурге**

Выходит ежеквартально

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru

Lens

OpenAlex

CrossRef

Dimensions

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-ru.ru>. Подписной индекс
на полугодие — **85777**, на год — **85778**.
Подписка на электронную версию журнала:
<https://journals.eco-vector.com>; elibrary.ru

Выпуски журнала размещены на сайте:
<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*
Корректор: *И.В. Смирнова*
Верстка: *А.Г. Хуторовская*
Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 13,25.
Тираж 100 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104,
лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ № 5-276-1v. Подписано в печать 28.12.2024.
Дата выхода в свет 16.01.2025

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Том 15 | Выпуск 4 | 2024

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

Заместители главного редактора

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

Ответственный секретарь

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Алан Валерьевич Калугев, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

Международный редакционный совет

Вячеслав Павлович Ганопольский, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),
Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA),

ORCID: 0000-0002-0563-8295

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Аида Аширалиевна Зурдинова, д-р мед. наук, профессор (Бишкек, Киргизия)

Наталья Павловна Катунина, д-р мед. наук, профессор (Брянск, Россия)

Вадим Анатольевич Кашуро, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Александр Олегович Кибитов, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Ольга Викторовна Левченко, д-р мед. наук (Смоленск, Россия)

Валерий Геннадьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Евгений Владимирович Мокренко, д-р мед. наук (Иркутск, Россия)

Валерий Павлович Павленко, д-р мед. наук, профессор (Актобе, Казахстан)

Charles Nemeroff, профессор (Miami, USA)

Роман Олегович Роик, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Павел Васильевич Родичкин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Андрей Семенович Симбирцев, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Vagif S. Soultanov, профессор (Melbourne, Australia)

Виктор Иванович Тиханов, д-р мед. наук (Благовещенск, Россия)

Иван Николаевич Тюренков, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия)

Николай Львович Шимановский, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Baofeng Yang, профессор (Harbin, China)

Исломуддин Айниддинович Юнусов, д-р мед. наук, профессор (Душанбе, Таджикистан)

Rudrapal Mithun, PhD, Professor, Andhra Pradesh (India)

Dora Babu Neeruguttu, PhD, Professor (Iraq)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор»

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2024



CONTENTS

PSYCHONEUROPHARMACOLOGY

-  Improvement of interhemispheric interaction by polyprenol and nootropic agents in a visual evoked potential model in rabbits 261
N.N. Kuznetsova, P.D. Shabanov
- Acid-base composition of mice blood during the progression of toxic pulmonary edema 269
P.A. Torkunov, A.V. Zemlyanov, S.V. Chepur, O.V. Torkunova, P.D. Shabanov

REVIEW

- Placental causes of fetal growth restriction and treatment methods 275
A.A. Blazhenko, O.V. Pachuliya, O.N. Bespalova, I.Yu. Kogan
- Copper-dependent cell death (cuproptosis): perspectives for pharmacological correction in human diseases 287
V.I. Vashchenko, A.B. Chuklovin, P.D. Shabanov

HISTORY

- Infrared video recording of local skin temperature changes at the injection site as a prospective diagnostic document (in memory of Professor Edward Francis John Ring) 325
A.L. Urakov

-  Professor P.P. Denisenko and his school: a scientific biography and personal recollections 337
P.D. Shabanov

ORIGINAL STUDY ARTICLE

- Lateral characteristics of oxytocin distribution in the mouse brain following intranasal peptide administration 347
I.V. Karpova, M.V. Litvinova, I.Yu. Tissen, E.R. Bychkov, P.D. Shabanov
-  Kisspeptins Kiss1 and Kiss2 in fish modulate corticoliberin and gonadoliberin gene expression in brain structures of *Danio rerio* 355
A.V. Lizunov, A.A. Blazhenko, A.S. Komlev, P.E. Petrova, P.P. Khokhlov, E.R. Bychkov, P.D. Shabanov

СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОНЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

-  Улучшение межполушарного взаимодействия препаратом полипrenoлов и ноотропами в модели вызванных зрительных потенциалов у кроликов 261
Н.Н. Кузнецова, П.Д. Шабанов
- Кислотно-основной состав крови мышей в динамике токсического отека легких 269
П.А. Торкунов, А.В. Земляной, С.В. Чепур, О.В. Торкунова, П.Д. Шабанов

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Плацентарные причины задержки роста плода и методы лечения 275
А.А. Блаженко, О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова, И.Ю. Коган
- Купроптоз — особая форма регулируемой медьзависимой гибели клеток. Перспективы фармакологической коррекции при болезнях человека 287
В.И. Ващенко, А.Б. Чухловин, П.Д. Шабанов

ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

- Инфракрасная видеозапись динамики локальной температуры кожи пациента в месте инъекции как перспективный диагностический документ (в память о профессоре Эдварде Фрэнсисе Джоне Ринге) 325
А.Л. Ураков

-  Профессор П.П. Денисенко и его школа: научная биография и личные воспоминания 337
П.Д. Шабанов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Латеральные особенности распределения окситоцина в головном мозге мышей при интраназальном введении пептида 347
И.В. Карпова, М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

-  Кисспептины рыб Kiss1 и Kiss2 модулируют экспрессию генов кортиколиберина и гонадолиберина в структурах головного мозга *Danio rerio* 355
А.В. Лизунов, А.А. Блаженко, А.С. Комлев, П.Е. Петрова, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

УДК 612.825.1: 612.843.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635860>

Улучшение межполушарного взаимодействия препаратом полипrenoлов и ноотропами в модели вызванных зрительных потенциалов у кроликов

Н.Н. Кузнецова, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Межполушарное взаимодействие — особый механизм объединения левого и правого полушарий в единую интегративную, целостно работающую систему, которая позволяет компенсировать нарушения в одной из частей мозга. Исследования зрительных вызванных потенциалов мозга позволяют получить объективную информацию о состоянии зрительных анализаторов при различных заболеваниях головного мозга.

Цель — изучить межполушарные взаимодействия у кроликов самцов с помощью анализа зрительных вызванных потенциалов на вспышку света и сравнить влияние на них препарата полипrenoлов в дозах 2 и 10 мг/кг и ноотропов пирacetамa и аминокислоты.

Материалы и методы. Исследования были выполнены на 25 кроликах-самцах линии Шиншилла с вживленными эпидурально над зрительной корой головного мозга хлорсеребряными электродами. Регистрировали зрительные вызванные потенциалы на вспышку света, подаваемую с разных сторон. Оценивали динамику изменения латентного периода, амплитуды компонентов первичного ответа на негативное колебание с латентностью 75 мс и позитивное колебание на 100 мс под действием препарата полипrenoлов в дозах 2 и 10 мг/кг и сравнивали с действием ноотропов пирacetамa и аминокислоты, вводимых внутривенно.

Результаты. Установлено, что препарат полипrenoлов, так же как и препараты сравнения, положительно влияет на передачу информации в мозге при воздействии вспышки света на оба глаза, уменьшая латентность или увеличивая амплитуду. При сравнении ответов вызванных зрительных потенциалов под воздействием препаратов, регистрируемых с противоположной от стимуляции светом стороны, обнаруживается большая реакция правого полушария при стимуляции левого глаза, чем наоборот.

Выводы. Препарат полипrenoлов в дозе 2 мг/кг оказывает влияние на зрительные вызванные потенциалы при воздействии светом на оба глаза уменьшением латентности ответа, в дозе 10 мг/кг — увеличением его амплитуды. Обнаружено проявление межполушарного взаимодействия у кроликов, сравнимое с аминокислотой и большее, чем при введении пирacetамa под влиянием препарата полипrenoлов в дозе 2 мг/кг.

Ключевые слова: межполушарное взаимодействие; кролики; зрительные вызванные потенциалы; латентность; амплитуда; пирacetам; аминокислота.

Как цитировать

Кузнецова Н.Н., Шабанов П.Д. Улучшение межполушарного взаимодействия препаратом полипrenoлов и ноотропами в модели вызванных зрительных потенциалов у кроликов // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 261–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635860>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635860>

Improvement of interhemispheric interaction by polyprenol and nootropic agents in a visual evoked potential model in rabbits

Natalia N. Kuznetsova, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Interhemispheric interaction is a complex mechanism that integrates the left and right hemispheres into a cohesive system, enabling compensation for functional impairments in one hemisphere. Studies of visual evoked brain potentials (VEPs) provide objective data on the state of visual analyzers under various brain conditions.

AIM: To investigate interhemispheric interactions in male rabbits using light flash-evoked visual potentials and to compare the effects of polyprenol (administered at doses of 2 and 10 mg/kg) with the nootropic agents piracetam and aminophenylbutyric acid.

MATERIALS AND METHODS: The study included 25 male Chinchilla rabbits implanted with epidural silver chloride electrodes above the visual cortex. Visual evoked potentials in response to light flashes presented from different directions were recorded. Changes in the latency and amplitude of primary response components — negative oscillations at 75 ms (N75) and positive oscillations at 100 ms (P100) — were evaluated under the influence of polyprenol at doses of 2 and 10 mg/kg and compared with piracetam and aminophenylbutyric acid, which were administered intraperitoneally.

RESULTS: Polyprenol, like the comparator drugs, improved brain information processing during light stimulation of both eyes by either reducing latency or increasing amplitude. A comparison of VEP responses recorded from the hemisphere opposite to the light stimulus revealed greater reactions in the right hemisphere during left eye stimulation than vice versa.

CONCLUSIONS: Polyprenol at a dose of 2 mg/kg reduces response latency in VEPs during bilateral light stimulation, while a dose of 10 mg/kg increases amplitude. The interhemispheric interaction observed in rabbits is comparable to aminophenylbutyric acid and surpasses that of piracetam when polyprenol is administered at 2 mg/kg.

Keywords: interhemispheric interaction; rabbits; visual evoked potentials; latency; amplitude; piracetam; aminophenylbutyric acid.

To cite this article

Kuznetsova NN, Shabanov PD. Improvement of interhemispheric interaction by polyprenol and nootropic agents in a visual evoked potential model in rabbits. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):261–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635860>

Received: 09.09.2024

Accepted: 06.11.2024

Published online: 28.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Проблема межполушарной асимметрии мозга и межполушарного взаимодействия — одна из наиболее актуальных в естествознании. Межполушарное взаимодействие — особый механизм объединения левого и правого полушарий в единую интегративную, целостно работающую систему, формирующийся под влиянием как генетических, так и средовых факторов. Взаимодействие полушарий головного мозга обеспечивается комиссурными (спаечными) нервными волокнами. Межполушарная асимметрия мозга является объектом многочисленных физиологических исследований. Видное место в физиологическом изучении межполушарной асимметрии мозга занимает метод регистрации вызванных потенциалов — биоэлектрических колебаний, возникающих в нервных структурах в ответ на внешнее раздражение и находящихся в строго определенной временной связи с началом его действия. Этот метод позволяет измерять реакцию мозга на раздражители. Вызванные потенциалы применяются при широком спектре поражений центральной нервной системы для объективизации поражения, определения его уровня и характера [1]. Исследования зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) позволяют получить объективную информацию о состоянии функций различных уровней зрительного анализатора и диагностировать нарушения в зрительной системе при таких неврологических заболеваниях как инсульт, рассеянный склероз, опухоли головного мозга, последствия черепно-мозговой травмы, эпилепсия и другие [2, 3]. Обычно выделяют 3 основных колебания вызванного ответа: негативное с латентностью 75 мс (N75), позитивное на 100 мс (P100) и снова негативное на 145 мс (N145). Основное внимание обращается на латентность и амплитуду компонента P100. Нарушение проведения приводит к увеличению латентности и/или снижению амплитуды компонента P100. Имеются данные о том, что выраженная задержка компонента в большей степени, чем снижение амплитуды, может служить косвенным признаком преимущественного демиелинизирующего характера процесса, тогда как атрофия зрительного нерва вызывает в первую очередь снижение амплитуды. Ряд препаратов ноотропного действия (например, аминокислоты, пираретам), облегчая передачу импульсов мозга, оказывают влияние на межполушарные взаимодействия. У аминокислоты эта способность обосновывает его позитивное влияние на процессы обучения и памяти [4]. Пираретам также стимулирует межполушарный обмен информацией, что лежит в основе восстановления утраченных после инсульта речевых функций [5]. Отечественный препарат, получаемый из хвойных растений и содержащий природные полимеры полипиренолы, обладает широким спектром фармакологической активности [6]. Кроме гепатопротекторного и гиполлипидемического

действия доказана противовоспалительная, противоишемическая и нейропротективная эффективность препарата [7–11].

В наших исследованиях были изучены межполушарные взаимодействия у кроликов-самцов с помощью стимуляции вспышкой света обоих глаз кролика или одного из них при закрытом другом. Для анализа межполушарного взаимодействия показания ЗВП оценивали с противоположной раздражению стороны. Изучали влияние на него препарата полипиренолов в 2 дозировках и сравнивали с пираретамом и аминокислотой, уже известных своей способностью усиливать межполушарную передачу. По данным литературы известно, что препарат полипиренолов оказывает выраженное нейропротекторное действие в широком диапазоне доз [11].

Цель исследования — изучение межполушарного взаимодействия у кроликов-самцов при исследовании зрительных вызванных потенциалов на вспышку света и влияния на него препарата полипиренолов в дозировках 2 и 10 мг/кг в сравнении с пираретамом и аминокислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этические правила и нормы. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной там же 15.06.2006), и одобрена локальным этическим комитетом. Каждое животное находилось в отдельной клетке и имело доступ к воде и пище *ad libitum*. План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу локального этического комитета при ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 10 от 12.10.2020).

Общий дизайн экспериментального исследования. Исследование было выполнено на 25 кроликах-самцах линии Шиншилла с вживленными эпидурально над зрительной корой головного мозга хлорсеребряными электродами диаметром 1 мм. Индифферентный электрод фиксировали в надкостничном положении в 15 мм от передней брегмы по средней линии. Все электроды были присоединены к мультиканальному разъему, закрепленному на черепе кролика карбодентом. Регистрацию ЗВП проводили в экранированной камере с помощью электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» фирмы «Медиком МТД» (Россия) спустя 3 нед после имплантации электродов. Для вызова ЗВП использовали электрический фотостимулятор с яркостью вспышки 600 люкс. Каждый блок регистрации ЗВП состоял из 50 стимулов, продолжительностью вспышки 50 мс

и интервалом между стимулами 1 с. Латентность регистрируемого импульса составляла 0,5 мс. Сигналы от отводящих электродов были усилены полосой пропускания из 0,05–50 Гц. Амплитуда и латентность ЗВП при каждой регистрации представляли собой усредненную величину от 50 потенциалов при монополярных отведениях. Оценивали динамику изменения латентного периода, амплитуды компонентов первичного ответа ЗВП (N75 и P100). Сначала записывали фоновые показания вызванных зрительных потенциалов при вспышке, находящейся в 20 см спереди от кролика, затем при стимуляции правого или левого глаза при закрытом другом. Исследовали препарат полипrenoлов в дозах 2 и 10 мг/кг, аминоке- нилмасляная кислота 15 мг/кг и пираретам 100 мг/кг, вводимые внутриверушинно. Влияние препаратов оценивали через 1 ч после введения. В качестве контроля вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора натрия хлорида.

Статистическая обработка. Статистическую обработку данных осуществляли в программе «Origin 7,5». Все данные были представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Проверку на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В случае нормальности распределения применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления статистических различий нескольких групп. Для сравнения только между двумя группами попарно применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок с поправками Уолша. При отсутствии нормальности распределения использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа критерий Краскела – Уоллиса. Для парного сравнения в этом случае применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$). Все изменения рассматривали по отношению к фоновым показателям до введения препаратов, принятым за 100 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом работы стало изучение влияния препаратов на ЗВП при вспышке света спереди кролика, когда освещаются оба глаза. Результаты представлены в таблице 1.

Из данных таблицы, что введение физиологического раствора внутриверушинно практически не меняет показателей ЗВП, что согласуется с другими исследованиями подобного рода [12]. В то же время препарата полипrenoлов, как и препараты сравнения (аминокен- илмасляная кислота и пираретам), положительно влияли на передачу информации в мозге, либо уменьшая латентность, что говорит о более быстром ответе, либо увеличивая амплитуду, характеризуя его усиление. Эффекты препарата полипrenoлов зависели от дозировок. При регистрации ЗВП после воздействия вспышки света на оба глаза препарат полипrenoлов в дозе 10 мг/кг даже увеличивал амплитуду ответов N75 и P100 в большей степени, чем препараты сравнения, в дозе 2 мг/кг больше влиял на скорость ответа, снижая его латентные периоды.

Следующим этапом работы было сравнение ЗВП, зарегистрированных с противоположных от стимуляции вспышкой света сторон мозга. При анализе ЗВП у интактных кроликов при стимуляции одного из глаз ответ с противоположной стороны имеет большую латентность и меньшую амплитуду, чем при стимуляции обоих глаз. Данные показания в наших исследованиях и принимались за 100 % при сравнении влияния препаратов на межполушарные взаимодействия. Результаты исследования представлены в таблице 2.

При введении кроликам препарата полипrenoлов в обеих дозах, так же как и аминоке- нилмасляной кислоты, обнаруживается большая реакция со стороны правого полушария при стимуляции левого глаза, чем наоборот.

Таблица 1. Влияние препаратов на параметры зрительных вызванных потенциалов через 1 ч после введения (в процентах по отношению к контрольным показателям, записанными у того же кролика перед введением препаратов), $M \pm m$

Table 1. Effects of drugs on visual evoked potential parameters 1 hour after administration (% of control values recorded in the same rabbit prior to drug administration), $M \pm m$

Препараты сравнения	N75		P100	
	латентность	амплитуда	латентность	амплитуда
Контроль (физраствор)	98,2 $\pm$ 8,2	106,1 $\pm$ 12,6	94,3 $\pm$ 8,4	110,1 $\pm$ 14,4
Препарат полипrenoлов 2 мг/кг	94,8 $\pm$ 7,7	128,6 $\pm$ 26,4	80,2 $\pm$ 7,6	80,3 $\pm$ 13,2
Препарат полипrenoлов 10 мг/кг	110,5 $\pm$ 8,0 ^{##}	143,4 $\pm$ 24,9 ^{##}	101,4 $\pm$ 10,3 [#]	145,3 $\pm$ 24,4 ^{##}
Аминокен- илмасляная кислота 15 мг/кг	95,1 $\pm$ 8,4	124,2 $\pm$ 20,3	95,4 $\pm$ 7,8	134,0 $\pm$ 29,0 ^{##}
Пираретам 100 мг/кг	113,9 $\pm$ 13,8 ^{##}	123,0 $\pm$ 22,6	95,1 $\pm$ 4,1	102,8 $\pm$ 10,9

Примечание: N75 — негативное колебание вызванного ответа с латентностью 75 мс; P100 — позитивное колебание вызванного ответа на 100 мс; * — $p < 0,05$ к контрольной группе; # — $p < 0,05$ к группе получавших препарат полипrenoлов в дозировке 2 мг/кг.

Note: N75 — negative oscillation of the evoked response at 75 ms latency; P100 — positive oscillation of the evoked response at 100 ms latency; * — $p < 0.05$ vs. control group; # — $p < 0.05$ vs. polyprenol 2 mg/kg group.

При стимуляции светом левого глаза и регистрацией ЗВП с правого полушария амплитуда ЗВП при введении кроликам препарата полипrenoлов в дозе 2 мг/кг сравнима с такой же дозой аминокислоты, оказывающей влияние на амплитуду ЗВП. При этом эффект препарата полипrenoлов в большей дозе (10 мг/кг) был слабее, чем у меньшей дозы препарата (2 мг/кг). Пирацетам в наших исследованиях больше оказывал влияние на латентность ответа.

Обсуждение полученных данных целесообразно начать с реакции животного на вводимое контрольное вещество (физиологический раствор — 0,9 % раствор хлорида натрия). Фактически не было получено достоверного изменения латентности и амплитуды ЗВК после инъекции 0,9 % раствора хлорида натрия, что согласуется с другими аналогичными исследованиями [12]. В работе Н.М. Рзаевой и соавт. подчеркивается, что системное и даже локальное введение физиологического раствора (0,05 мл) в зрительную кору кроликов не меняло ЗВП зрительной коры и сетчатки, хотя инъекция фармакологических препаратов (в работе авторов — стрихнина) облегчала формирование как позитивной, так и негативной фаз ЗВК.

Факт, что в большинстве наших исследований правое полушарие более активно (увеличением амплитуды ответа) реагировало на раздражитель (при стимуляции светом левого глаза) также согласуется с литературными данными, указывающими на первичность ответа в правом полушарии [13]. Предполагается, что это связано с разными способами переработки информации (правое осуществляет ее целостно и одновременно, а левое — аналитически и последовательно).

При стимуляции вспышкой света с правой стороны и регистрацией ЗВП в левом полушарии значения амплитуды и латентности под воздействием исследуемых препаратов, как правило, ниже регистрируемых в правом полушарии при стимуляции левого глаза. Введение всех препаратов, кроме препарата полипrenoлов в дозе 10 мг/кг, влияло на амплитуду N75 в большей степени, чем на амплитуду P100. Возможно, это связано с тем, что передача информации с правого полушария на левое происходит быстрее и задействует первичный ответ ЗВП. По данным литературы, при односторонних поражениях головного мозга имеет место повышение амплитуд ЗВП противоположного полушария за счет включения компенсаторных механизмов мозга [12]. В настоящем исследовании мы регистрировали ЗВП с противоположной от вспышки стороны мозга, и повышение амплитуды в наших экспериментах отражает межполушарное взаимодействие. Интегрированное межполушарное взаимодействие является основой развития интеллекта и служит для передачи информации из одного полушария в другое. Причем межполушарных связей левого полушария с правым больше, чем правого с левым. Поэтому при активизации левого полушария правое быстрее (в наших исследованиях с меньшей латентностью) вовлекается в работу.

Таким образом, в наших исследованиях обнаружено проявление межполушарного взаимодействия под влиянием препарата полипrenoлов в дозе 2 мг/кг на первичный ответ ЗВП у кроликов, сравнимое с аминокислотой.

Таблица 2. Сравнение ответов зрительных вызванных потенциалов под воздействием препаратов, регистрируемых с противоположной от стимуляции светом стороны, по отношению к контролю, %

Table 2. Comparison of visual evoked potential responses under drug influence, recorded from the side opposite to the light stimulus, relative to control (%)

Препараты сравнения	N75		P100		Стимуляция
	латентность	амплитуда	латентность	амплитуда	
Контроль (физиологический раствор)	98 ± 9	105 ± 14	97 ± 8	104 ± 10	правого глаза
	106 ± 17	107 ± 22	99 ± 12	106 ± 13	левого глаза
Препарат полипrenoлов 2 мг/кг	88 ± 9	155 ± 36	83 ± 9	103 ± 11	правого глаза
	156 ± 26*	176 ± 21*	125 ± 22	202 ± 33*	левого глаза
Ропрен 10 мг/кг	94 ± 27	85 ± 25	91 ± 24	76 ± 11	правого глаза
	110 ± 19 [#]	121 ± 26 [#]	117 ± 25	220 ± 21*	левого глаза
Аминокислотная кислота 15 мг/кг	124 ± 33	160 ± 30*	117 ± 27	113 ± 20	правого глаза
	146 ± 21*	188 ± 24*	132 ± 24	193 ± 29*	левого глаза
Пирацетам 100 мг/кг	108 ± 8	144 ± 37	123 ± 15	101 ± 18	правого глаза
	81 ± 14	133 ± 38	91 ± 13	103 ± 26	левого глаза

Примечание: N75 — негативное колебание вызванного ответа с латентностью 75 мс; P100 — позитивное колебание вызванного ответа на 100 мс; * — $p < 0,05$ к контрольной группе; [#] — $p < 0,05$ к группе получавших препарат полипrenoлов 2 мг/кг.

Note: N75 — negative oscillation of the evoked response at 75 ms latency; P100 — positive oscillation of the evoked response at 100 ms latency; * — $p < 0.05$ vs. control group; [#] — $p < 0.05$ vs. polyprenol 2 mg/kg group.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе установлено, что препарат полипренолов положительно влияет на передачу информации в мозге либо уменьшая латентность, что говорит о более быстром ответе, либо увеличивая амплитуду, что характеризует его усиление. При регистрации ЗВП у кроликов под влиянием препарата полипренолов при воздействии вспышкой света на оба глаза наблюдалось увеличение амплитуды ответов N75 и P100 в большей степени, чем при ведении препаратов сравнения пирасетама и аминоксанофенилмасляной кислоты. Препарат полипренолов в дозе 2 мг/кг больше влиял на скорость ответа (укорочение латентного периода), а в дозе 10 мг/кг увеличивал амплитуду вызванного ответа. При изучении межполушарного взаимодействия обнаружено, что препарат полипренолов в дозе 2 мг/кг, так же как и аминоксанофенилмасляная кислота, вызывал активацию правого полушария при стимуляции светом левого глаза за счет увеличения амплитуды вторичного ответа P100, а при стимуляции правого глаза активация левого полушария происходила в большей степени за счет увеличения первичного ответа ЗВП N75.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведении исследования и подготовки статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.Н. Кузнецова — получение

и анализ данных, написание статьи, создание общей концепции; П.Д. Шабанов — получение и анализ данных, написание статьи, создание общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института экспериментальной медицины, протокол № 10 от 12.10.2020.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. All authors made significant contributions to the conception and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: N.N. Kuznetsova — receiving and data analysis, article writing, development of the general concept; P.D. Shabanov — receiving and data analysis, article writing, development of the general concept.

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

Source of funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine, Ministry of Education and Science of Russia.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine, Protocol No. 10 of 12.10.2020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., и др. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей // Журнал инфектологии. 2013. Т. 5, № 2. С. 55–62. EDN: RGZNNZ doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-2-55-62
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 252 с.
3. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Москва: Нейрософт, 2011. 532 с.
4. Бородкина Л.Е., Молодавкин Г.М., Тюренков И.Н. Влияние фенибута на межполушарное взаимодействие мозга крыс // Экспериментальная и клиническая Фармакология. 2009. Т. 72, № 1. С. 57–59. EDN: TNKDLN
5. Лесиовская Е.Е., Марченко Н.В., Пивоварова А.С. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. Ноотропные препараты // ФАРМиндекс. Практик. 2003. № 4.

6. Антипина А.А., Попов В.С., Балабаньян В.Ю. Полипrenoлы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности // *Фармация*. 2021. Т. 70, № 5. С. 15–21. EDN: BVBEGW doi: 10.29296/25419218-2021-05-02
7. Цой Е.И. эффективность применения полипrenoлов при остром коронарном синдроме. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2021. 30 с.
8. Цой Е.И., Вышлов Е.В., Трусов В.Б. Применение полипrenoлсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом // *Сибирский медицинский журнал*. 2018. Т. 33, № 2. С. 21–25. EDN: XTXQBF doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25
9. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Рощин В.И., и др. Токсический подострый гепатоз с энцефалопатией у крыс: оценка защитных эффектов ропрена // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2010. Т. 8, № 1. С. 78. EDN: NCKOQJ
10. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А. Эффекты полипrenoльного препарата ропрен при токсическом поражении печени и головного мозга у крыс: изучение функционального состояния печени, поведения и метаболизма моноаминов в мозге // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2010. Т. 8, № 3. С. 7–30. EDN: NCJSJD
11. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А., Лебедев А.А. Влияние полипrenoльного препарата ропрена на дофамин-зависимые формы поведения крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2010. Т. 8, № 4. С. 15–33. EDN: NUEIEP
12. Рзаева Н.М., Дмитриенко А.И. Зрительная кора и ее участие в регуляции функции сетчатки // *Вестник офтальмологии*. 2013. Т. 129, № 1. С. 4–9. EDN: PXZQWN
13. Александров С.Г. Функциональная асимметрия и межполушарные взаимодействия головного мозга. Иркутск: ИГМУ, 2014. 62 с. EDN: IBNGWO

REFERENCES

1. Komantsev VN, Skripchenko NV, Voitenkov VB, et al. Evoked potentials in neuroinfections in children. *Journal Infectology*. 2013;5(2):55–62. EDN: RGZNNZ doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-2-55-62
2. Gnezditsky VV. *Evoked brain potentials in clinical practice*. Taganrog: TRTU Publishing House; 1997. 252 p. (In Russ.)
3. Gnezditsky VV, Korepina OS. *Atlas on evoked brain potentials*. Moscow: Neurosoft; 2011. 532 p. (In Russ.)
4. Borodkina LE, Molodavkin GM, Tyurenkov IN. Effect of phenibut on the interhemispheric transmission in rat brain. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;72(1):57–59. EDN: TNKDLN
5. Lesiovskaya EE, Marchenko NV, Pivovarova AS. Comparative characterization of drugs that stimulate the CNS. Nootropic drugs. *FARMindex. Praktik*. 2003;(4).
6. Antipina AA, Popov VS, Balabanyan VY. Polyprenols as an original class of natural compounds having a wide spectrum of pharmacological activity. *Pharmacy*. 2021;70(5):15–21. EDN: BVBEGW doi: 10.29296/25419218-2021-05-02
7. Tsoi EI. *Effectiveness of the use of polyprenols in acute coronary syndrome*. [dissertation abstract]. Tomsk; 2021. 30 p. (In Russ.)
8. Tsoi EI, Vyshlov EV, Trusov VB. The using of polyprenol-containing drug in patients with acute coronary syndrome. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):21–25. EDN: XTXQBF doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25
9. Shabanov PD, Sultanov VS, Roshchin VI, et al. Toxic subacute hepatitis with encephalopathy in rats: evaluation of the protective effects of ropren. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;8(1):78. (In Russ.) EDN: NCKOQJ
10. Shabanov PD, Sultanov VS, Lebedev VA. Effects of polyprenol drug ropren in toxic liver and brain injury in rats: study of the functional state of the liver, behavior and metabolism of monoamines in the brain. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;8(3):7–30. (In Russ.) EDN: NCJSJD
11. Shabanov PD, Sultanov VS, Lebedev VA, Lebedev AA. Effect of the polyprenol drug ropren on dopamine-dependent behaviors in rats. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;8(4):15–33. (In Russ.) EDN: NUEIEP
12. Rzaeva NM, Dmitrienko AI. Visual cortex and its participation in retinal function regulation. *Russian Annals of Ophthalmology*. 201;129(1):4–9. EDN: PXZQWN
13. Aleksandrov SG. *Functional asymmetry and interhemispheric interactions of the brain*. Irkutsk: IGMU; 2014. 62 p. EDN: IBNGWO

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Николаевна Кузнецова**, канд. биол. наук,
Институт экспериментальной медицины;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-0753-1707;
eLibrary SPIN: 1379-8208; e-mail: nat.kuz@mail.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Natalia N. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Biology),
Institute of Experimental Medicine;
address: Russia, 197022, Saint Petersburg,
Academician Pavlov st., 12; ORCID: 0000-0002-0753-1707;
eLibrary SPIN: 1379-8208; e-mail: nat.kuz@mail.ru

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

УДК 612.014

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

Кислотно-основной состав крови мышей в динамике токсического отека легких

П.А. Торкунов^{1,5}, А.В. Земляной², С.В. Чепур³, О.В. Торкунова⁴, П.Д. Шабанов⁵¹ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. п. Кузьмолковский, Ленинградская область, Россия;³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;⁵ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Моделирование токсического отека легких с целью исследования эффективности лекарственных препаратов сопряжено со сложностями валидации модели и объективизации критериев эффективности лекарственных средств. Для подтверждения значимости изменений легочных коэффициентов и визуальных изменений ткани легкого часто применяется анализ кислотно-основного состояния и газов крови для объективизации возникающих нарушений газообмена.

Цель — изучение кислотно-основного состава и газов крови мышей в динамике токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением фосгеном.

Методы. Токсический отек легких моделировали путем ингаляционного отравления животных фосгеном в затравочной камере в дозе, соответствующей LCt_{50} . В крови определяли кислотно-щелочной баланс, парциальное давление кислорода, парциальное давление углекислого газа, содержание общего гемоглобина, оксигемоглобина, карбоксигемоглобина, метгемоглобина, восстановленного (редуцированного) гемоглобина, кислородное насыщение, концентрацию кислорода и кислородную емкость крови, парциальное давление кислорода при 50 % насыщении крови, содержание общего диоксида углерода, содержание истинного и стандартного бикарбоната, актуальный и стандартный избыток оснований, анионную разницу, содержание лактата, содержание ионов натрия, калия, хлора и ионизированного кальция. Измерение проводили с использованием газоанализатора, через 30 мин, 3 и 24 ч после начала опыта.

Результаты. Установлено, что основные сдвиги газового состава и кислотно-щелочного баланса крови наблюдаются через 3 ч после инициации легочного отека и выражаются в снижении кислотно-щелочного баланса, содержания оксигемоглобина и кислородного насыщения крови, а также повышение парциального давления углекислого газа, т. е. обнаруживаются признаки дыхательной недостаточности и респираторного ацидоза (компенсированного). Показатели кислотно-основного состояния существенные изменения претерпевали лишь через 24 ч наблюдения. В крови животных на фоне нормализации pH происходило повышение содержания истинного бикарбоната, стандартного бикарбоната и общего диоксида углерода. Изменялись показатели актуального избытка оснований и стандартного избытка оснований, что свидетельствовало об уменьшении недостатка оснований в крови. Исследование содержания электролитов на все сроки наблюдения показало отсутствие каких-либо изменений во всех экспериментальных группах.

Выводы. Эксперименты позволили установить детали, сопровождающие развитие респираторной гипоксии в динамике развития токсического отека легких, и в целом подтверждают формирование дыхательной (респираторной) гипоксии как пускового звена патогенетической цепи, приводящей к драматическим изменениям энергетического метаболизма при отеке.

Ключевые слова: отек легких; фосген; отравление; кислотно-основной состав крови; газы крови.

Как цитировать

Торкунов П.А., Земляной А.В., Чепур С.В., Торкунова О.В., Шабанов П.Д. Кислотно-основной состав крови мышей в динамике токсического отека легких // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 269–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

Acid-base composition of mice blood during the progression of toxic pulmonary edema

Pavel A. Torkunov^{1, 5}, Aleksandr V. Zemlyanoy², Sergei V. Chepur³, Olga V. Torkunova⁴, Petr D. Shabanov⁵

¹ Saint Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;

² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical and Biological Agency, Kuzmolovsky settlement, Leningrad Region, Russia;

³ State Research and Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Modeling toxic pulmonary edema for the purpose of studying the effectiveness of drugs is associated with difficulties in model validation and objectification of drug effectiveness criteria. To confirm the significance of changes in pulmonary coefficients and visual changes in lung tissue, acid-base balance and blood gas analysis are often used to objectify emerging gas exchange disorders.

AIM: To investigate the acid-base composition and blood gases in mice during the progression of toxic pulmonary edema caused by inhalational phosgene exposure.

MATERIAL AND METHODS: Toxic pulmonary edema was induced by exposing mice to phosgene at a dose corresponding to LC₅₀ in an inhalation chamber. Blood samples were analyzed for acid-base balance and gas parameters, including partial oxygen pressure (pO₂), partial carbon dioxide pressure (pCO₂), total hemoglobin (tHb), oxyhemoglobin (O₂Hb), carboxyhemoglobin (COHb), methemoglobin (MetHb), reduced hemoglobin (RHb), oxygen saturation (sO₂), oxygen concentration (O₂ct), oxygen capacity (O₂cap), partial oxygen pressure at 50 % saturation (P₅₀), total carbon dioxide (tCO₂), true and standard bicarbonate (HCO₃⁻, SBC), actual and standard base excess (BE_a, BE_{ect}), anion gap, lactate, and concentrations of sodium, potassium, chloride, and ionized calcium. Measurements were performed using a gas analyzer at 30 minutes, 3 hours, and 24 hours after exposure initiation.

RESULTS: Significant shifts in blood gas composition and acid-base balance were observed 3 hours after pulmonary edema initiation. These included decreased acid-base balance, reduced oxyhemoglobin levels, lowered oxygen saturation, and elevated partial carbon dioxide pressure, indicating respiratory insufficiency and compensated respiratory acidosis. Major changes in acid-base parameters were observed after 24 hours, with normalization of pH accompanied by increases in true and standard bicarbonate levels, as well as total carbon dioxide content. Changes in actual and standard base excess were observed, reflecting a reduction in base deficit. Electrolyte levels remained unchanged in all experimental groups throughout all observation periods.

CONCLUSIONS: The study elucidated the progression of respiratory hypoxia during toxic pulmonary edema and confirmed that respiratory hypoxia serves as a key pathogenic link, leading to significant disruptions in energy metabolism during the progression of pulmonary edema.

Keywords: pulmonary edema; phosgene; poisoning; acid-base composition; blood gases.

To cite this article

Torkunov PA, Zemlyanoy AV, Chepur SV, Torkunova OV, Shabanov PD. Acid-base composition of mice blood during the progression of toxic pulmonary edema. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):269–274. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641852>

ВВЕДЕНИЕ

Моделирование токсического отека легких (ТОЛ) с целью исследования эффективности лекарственных препаратов сопряжено со сложностями валидации модели и объективизации критериев эффективности лекарственных средств. Для подтверждения значимости изменений легочных коэффициентов и визуальных изменений ткани легкого применяли анализ кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови для объективизации возникающих нарушений газообмена. ТОЛ приводит к формированию дыхательной недостаточности, заключающейся в нарушении газообмена между альвеолярным воздухом и омывающей альвеолы кровью [1, 2]. Основными патогенетическими звеньями такого процесса считают нарушения вентилизации легких, изменения кровотока в них и затруднение диффузии газов через альвеолокапиллярную мембрану [3–5]. Расстройства внешнего дыхания приводят к изменениям КОС и напряжения газов крови [1, 2, 6, 7], нарушениям кислород-транспортной функции крови и баланса электролитов, выявление и оценка которых в динамике экспериментального токсического отека легких составила цель настоящего исследования, достижение которой будет способствовать валидации экспериментальной модели для фармакологических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на белых беспородных мышак-самцах массой 18–20 г. ТОЛ моделировали путем ингаляционного отравления животных фосгеном в затравочной камере в дозе, соответствующей LC_{50} [8, 9]. Животных декапитировали, для анализа забирали смешанную кровь. В крови определяли pH, парциальное давление кислорода (pO_2), парциальное давление углекислого газа (pCO_2), содержание общего гемоглобина (tHb), оксигемоглобина (O_2Hb), карбоксигемоглобина (COHb), метгемоглобина (MetHb), восстановленного (редуцированного) гемоглобина (RHb), кислородное насыщение (sO_2m), концентрацию кислорода (O_2ct) и кислородную емкость крови (O_2cap), парциальное давление кислорода при 50 % насыщении

крови (P_{50}), содержание общего диоксида углерода (tCO_2), содержание истинного (HCO_3) и стандартного бикарбоната (SBC), актуальный (BE_p) и стандартный избыток оснований (BE_{ecf}), анионную разницу (Anion Gap), содержание лактата (Lac), содержание ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , $Ca_{(pH\ 7,4)}^{2+}$.

Измерение проводили с использованием газоанализатора «Synthesis 45» (Instrumentation Laboratory, США), через 30 мин, 3 и 24 ч после начала опыта.

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v.6. Все данные были представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Проверку на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В случае нормальности распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления статистических различий нескольких групп. Для сравнения только между двумя группами попарно применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормальности распределения использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа критерий Краскела – Уоллеса. Для парного сравнения в этом случае применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования газового состава крови представлены в таблицах 1 и 2. Установлено, что через 30 мин после отравления ни один из исследуемых параметров не изменился по сравнению с показателями интактных животных. Через 3 ч после отравления показатель pH крови, характеризующий КОС и представляющий собой один из самых «жестких» параметров крови, сместился в кислую сторону.

Во всех экспериментальных группах обнаружено достоверное повышение pCO_2 . При нормальных значениях концентраций HCO_3 и SBC (табл. 3), это указывает на развитие респираторного ацидоза, причиной которого может быть альвеолярная гиповентиляция. При этом обнаружено повышение парциального давления кислорода при 50 %

Таблица 1. Газовый состав крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LC_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)

Table 1. Blood gas composition in mice exposed to toxic doses of phosgene (LC_{50}) ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	pH	pCO_2 , мм рт. ст.	pO_2 , мм рт. ст.	tHb, г/л	O_2Hb , %	COHb, %
Интактные	7,366 $\pm$ 0,024	32,2 $\pm$ 6,2	57,0 $\pm$ 6,0	96,0 $\pm$ 14,0	72,5 $\pm$ 4,8	6,3 $\pm$ 2,0
Отравленные, 30 мин	7,390 $\pm$ 0,013	32,7 $\pm$ 2,5	51,0 $\pm$ 3,0	106,0 $\pm$ 14,0	67,2 $\pm$ 2,7	6,8 $\pm$ 1,6
Отравленные, 3 ч	7,272 $\pm$ 0,068*	42,0 $\pm$ 3,9*	53,0 $\pm$ 14,0	92,0 $\pm$ 30,0	56,6 $\pm$ 9,5*	6,5 $\pm$ 3,0
Интактные	7,246 $\pm$ 0,049	43,3 $\pm$ 6,9	57,0 $\pm$ 8,0	93,0 $\pm$ 12,0	61,4 $\pm$ 8,1	4,7 $\pm$ 1,3
Отравленные, 24 ч	7,262 $\pm$ 0,011	52,2 $\pm$ 7,8	53,0 $\pm$ 6,0	111,0 $\pm$ 5,0	60,5 $\pm$ 10,0	3,4 $\pm$ 1,0

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; pCO_2 — парциальное давление углекислого газа, pO_2 — парциальное давление кислорода, tHb — содержание общего гемоглобина, O_2Hb — содержание оксигемоглобина, COHb — содержание карбоксигемоглобина.
Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; pCO_2 — partial carbon dioxide pressure; pO_2 — partial oxygen pressure; tHb — total hemoglobin content; O_2Hb — oxyhemoglobin content; COHb — carboxyhemoglobin content.

насыщении крови (параметра P_{50}), т. е. сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что можно рассматривать как один из компенсаторных механизмов, который приводит к облегчению высвобождения кислорода в тканях.

Содержание O_2Hb (см. табл. 1) и sO_2m (см. табл. 2) у таких животных через 3 ч после перенесенного отравления достоверно снижалось, а pCO_2 , (см. табл. 1) достоверно и логично повышалось. Кроме того, у этих животных в крови обнаруживался метгемоглобин, которого не наблюдалось ни у интактных животных, ни у животных через 30 мин после отравления фосгеном. Через 24 ч после отравления наблюдали нормализацию pH и всех измененных до этого параметров. Кроме этого, в группе контрольных животных через 24 ч после отравления также обнаруживался метгемоглобин.

Таким образом, мы установили, что во время скрытого периода отравления фосгеном (через 30 мин) нарушения со стороны газового состава крови не выявлялись. На этапе выраженных клинических проявлений отека легких (через 3 ч после отравления фосгеном) обнаруживали снижение pH крови, содержания оксигемоглобина и кислородного насыщения крови, а также повышение парциального давления углекислого газа, т. е. признаки дыхательной недостаточности и респираторного ацидоза (компенсированного). Через 24 ч после отравления у выживших животных происходила нормализация кислородного статуса с сохраняющимися признаками разбалансировки.

Результаты исследования КОС и электролитного состава крови в динамике ТОЛ представлены в таблицах 3 и 4.

Установлено, что через 30 мин и 3 ч после инициации ТОЛ ни один из исследованных показателей КОС не изменялся. Существенные изменения показатели КОС претерпевали лишь через 24 ч наблюдения. В крови животных на фоне нормализации pH происходило повышение содержания HCO_3^- , SBC и tCO_2 . Изменялись показатели актуального избытка оснований и стандартного избытка оснований, что свидетельствовало об уменьшении недостатка оснований в крови.

Исследование содержания электролитов на все сроки наблюдения показало отсутствие каких-либо изменений во всех экспериментальных группах (табл. 4).

Интерес представляет снижение содержания лактата, обнаруженное в группе отравленных животных через 3 ч наблюдения. По всей видимости, снижение лактата на данном этапе развития ТОЛ может объясняться либо отсутствием тканевой гипоксии (при манифестации гипоксии респираторной) [5, 10], либо доступностью глюкозы вследствие гипоксической перестройки энергетического обмена, либо низкой доступностью глюкозы вследствие гипоксической перестройки энергетического обмена [11, 12], либо усилением использования лактата для синтеза глюкозы (глюконеогенеза) [13, 14].

Последние два предположения можно сделать исходя из патогенеза ТОЛ. Помимо этого, известно, что одним из патогенетических звеньев ТОЛ является поражение эндотелия [15, 16], которое носит генерализованный характер и, как мы установили ранее, наблюдается уже в первые 30 мин развивающегося патологического процесса. Тогда же выявляются и прогрессируют изменения во внутренних органах. В связи с этим уменьшение содержания лактата в крови отравленных животных на раннем этапе ТОЛ может свидетельствовать также о снижении доступности глюкозы и в результате развивающегося тканевого отека, так как глюкоза является предшественником лактата в условиях анаэробного метаболизма [17, 18].

В целом мы установили, что в процессе развития ТОЛ, вызванного ингаляцией фосгена, во все сроки наблюдения ни у одной из экспериментальных групп мышей нарушений электролитного состава крови не возникало. Изменения КОС манифестировали через 3 ч после отравления и выражались снижением pH. Через 24 ч после отравления изменения уже касались практически всех исследованных показателей КОС, где на фоне нормализации pH происходило повышение содержания истинного бикарбоната, стандартного бикарбоната и общего диоксида углерода. Изменялись показатели актуального избытка оснований и стандартного избытка оснований, что свидетельствовало об уменьшении недостатка оснований в крови.

Таблица 2. Газовый состав крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 8$)

Table 2. Blood gas composition in mice exposed to toxic doses of phosgene (LCt_{50}) ($M \pm m$, $n = 8$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	MetHb, %	RHb, %	sO_2m , %	O_{2ct} , об.% O_2	O_{2cap} , об.% O_2	P_{50} , мм рт. ст.
Интактные	0	$22,5 \pm 5,2$	$77,3 \pm 5,7$	$9,7 \pm 1,9$	$12,5 \pm 1,7$	$37,4 \pm 1,4$
Отравленные, 30 мин	0	$26,9 \pm 3,2$	$72,1 \pm 3,0$	$9,9 \pm 1,7$	$13,8 \pm 1,9$	$36,3 \pm 1,4$
Отравленные, 3 ч	$0,4 \pm 0,2$	$37,9 \pm 16,2$	$60,6 \pm 7,4^*$	$7,3 \pm 3,2$	$12,1 \pm 4,0$	$44,8 \pm 3,8^*$
Интактные	0	$34,8 \pm 8,9$	$64,5 \pm 8,8$	$7,9 \pm 1,2$	$12,3 \pm 1,7$	$46,0 \pm 2,7$
Отравленные, 24 ч	$0,4 \pm 0,3$	$36,6 \pm 10,1$	$62,9 \pm 10,2$	$9,3 \pm 1,7$	$14,9 \pm 0,8$	$43,5 \pm 2,4$

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; MetHb — содержание метгемоглобина; RHb — содержание восстановленного (редуцированного) гемоглобина; sO_2m — кислородное насыщение крови; O_{2ct} — концентрация кислорода крови; O_{2cap} — кислородная емкость крови; P_{50} — парциальное давление кислорода при 50 % насыщении крови.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; MetHb — methemoglobin content; RHb — reduced hemoglobin content; sO_2m — blood oxygen saturation; O_{2ct} — blood oxygen concentration; O_{2cap} — blood oxygen capacity; P_{50} — partial oxygen pressure at 50 % saturation.

Таблица 3. Кислотно-основной состав крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)**Table 3.** Acid-base composition of blood in mice exposed to toxic doses of phosgene (LCt_{50}) ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	HCO_3^- , ммоль/л	SBC, Моль/л	tCO_2 , ммоль/л	BE_b , ммоль/л	BE_{ecf} , ммоль/л	Anion Gap, ммоль/л
Интактные	$18,7 \pm 3,8$	$20,4 \pm 2,5$	$19,7 \pm 4,0$	$-5,2 \pm 3,3$	$-6,9 \pm 3,9$	$23,0 \pm 1,0$
Отравленные, 30 мин	$20,0 \pm 1,5$	$21,7 \pm 0,7$	$20,9 \pm 1,9$	$-3,6 \pm 1,3$	$-5,2 \pm 1,6$	$22,0 \pm 2,0$
Отравленные, 3 ч	$19,6 \pm 1,9$	$19,4 \pm 2,6$	$21,0 \pm 2,0$	$-6,2 \pm 2,9$	$-7,5 \pm 2,9$	$22,0 \pm 3,0$
Интактные	$18,9 \pm 1,4$	$18,6 \pm 1,0$	$20,2 \pm 1,5$	$-7,3 \pm 1,2$	$-8,6 \pm 1,2$	$23,0 \pm 1,0$
Отравленные, 24 ч	$23,7 \pm 3,0^*$	$21,8 \pm 1,5^*$	$25,4 \pm 3,2^*$	$-3,0 \pm 2,3^*$	$-3,5 \pm 2,7^*$	$22,0 \pm 2,0$

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; tCO_2 — содержание общего диоксида углерода; HCO_3^- — содержание истинного бикарбоната; SBC — содержание стандартного бикарбоната; BE_b — актуальный избыток оснований; BE_{ecf} — стандартный избыток оснований; Anion Gap — анионная разница.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; tCO_2 — total carbon dioxide content; HCO_3^- — true bicarbonate content; SBC — standard bicarbonate content; BE_b — actual base excess; BE_{ecf} — standard base excess.

Таблица 4. Содержание электролитов и лактата в крови мышей, отравленных фосгеном в токсической дозе LCt_{50} ($M \pm m$, $n = 6$)**Table 4.** Electrolyte and lactate levels in blood of mice exposed to toxic doses of phosgene (LCt_{50}) ($M \pm m$, $n = 6$)

Группа животных, время после отравления	Параметры, единицы измерения					
	Na^+ , Моль/л	K^+ , Моль/л	Ca^{++} , ммоль/л	Cl^- , ммоль/л	Lac, ммоль/л	$Ca_{(pH\ 7,4)}^{2+}$, ммоль/л
Интактные	$149,0 \pm 2,0$	$5,4 \pm 1,0$	$0,44 \pm 0,05$	$113,0 \pm 3,0$	$4,82 \pm 0,64$	$0,4 \pm 0,01$
Отравленные, 30 мин	$147,0 \pm 2,0$	$6,7 \pm 1,9$	$0,48 \pm 0,09$	$112,0 \pm 1,0$	$3,34 \pm 0,79$	$0,5 \pm 0,1$
Отравленные, 3 ч	$150,0 \pm 5,0$	$5,3 \pm 0,8$	$0,48 \pm 0,12$	$114,0 \pm 2,0$	$3,50 \pm 0,29^*$	$0,43 \pm 0,09$
Интактные	$148,0 \pm 1,0$	$5,8 \pm 1,5$	$0,47 \pm 0,11$	$111,0 \pm 3,0$	$3,90 \pm 0,80$	$0,44 \pm 0,11$
Отравленные, 24 ч	$146,0 \pm 2,0$	$5,0 \pm 0,2$	$0,43 \pm 0,05$	$106,0 \pm 3,0$	$4,68 \pm 0,22$	$0,40 \pm 0,05$

Примечание: * — $p \leq 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; Lac — содержание лактата.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to intact control animals; Lac — lactate content.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эксперименты позволили установить детали, сопровождающие развитие респираторной гипоксии в динамике развития ТОЛ, и в целом подтверждают

формирование дыхательной (респираторной) гипоксии как пускового звена патогенетической цепи, приводящей к драматическим изменениям энергетического метаболизма при ТОЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. Москва: Медицина, 1994. 368 с.
2. Томчин А.Б., Кропотов А.В. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение и фармакологическая активность. Защитное действие производных 1,2,4-тиазиноиндола при отеке легких // Химико-фармацевтический журнал. 1998. № 1. С. 22–26.
3. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Учебник для медицинских вузов. Санкт-Петербург: СпецЛит, 1998. 569 с.
4. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. Москва: Наука, 1998. 366 с. EDN: ISDGC B
5. Литвицкий П.Ф. Гипоксия // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 1. С. 45–58. EDN: VLMFMX doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
6. Lundstrom K.E. The Blood Gas Handbook. Bronshoj, 1997.
7. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Ленинград: Медицина, 1981. 407 с. EDN: ZRNZSB
8. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Токсический отек легких: патогенез, моделирование, методология изучения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2008. Т. 6, № 2. С. 3–54. EDN: JQQBRZ
9. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция токсического отека легких: монография. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб., 2007. 175 с. EDN: QLRALJ
10. Муздубаева Б.Т. Коррекция гликемии в интенсивной терапии и анестезиологии: Методические рекомендации. Алматы, 2015. 67 с.
11. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами // Трансфузиология; 2013. Т. 14, № 2. С. 49–65. EDN: SGHPTT
12. Крутикова М.С., Чернуха С.М., Останина Т.В., Сейтаджиева С.Б. Некоторые особенности метаболизма глюкозы в эритроцитах при гипоксическом синдроме у больных циррозом печени // Крымский терапевтический журнал. 2009. № 1. С. 68–70. EDN: RTHAAL
13. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4, № 4. С. 207–213. EDN: EQPBIM doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213

14. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. Москва, 2019. 215 с. EDN: ZXWRHB
15. Николаева А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Витебск, 2015. 150 с. EDN: YJNEJA
16. Семенов Д.Г., Беляков А.В., Рыбникова Е.А. Экспериментальное моделирование повреждающей и протективной гипоксии мозга млекопитающих // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108, № 12. С. 1592–1609. EDN: IUTJFZ doi: 10.31857/S086981392212010X

17. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I // Архив патологии. 2021. Т. 83, № 2. С. 52–61. EDN: REJNHM doi: 10.17116/patol20218302152
18. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. и др. Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 2. С. 169–176. EDN: USNNXP doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-169-176

REFERENCES

1. Ryabov GA. *Syndromes of critical states*. Moscow: Medicine; 1994. 368 p. (In Russ.)
2. Tomchin AB, Kropotov AV. Derivatives of thiourea and thiosemicarbazide. Structure and pharmacological activity. Protective effect of 1,2,4-thiazinoindeole derivatives in pulmonary oedema. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 1998;(1):22–26. (In Russ.)
3. Shanin VY. *Clinical pathophysiology. Textbook for medical universities*. Saint Petersburg: SpetsLit; 1998. 569 p. (In Russ.)
4. Motavkin PA, Gelzer BI. *Clinical and experimental pathophysiology of lungs*. Moscow: Nauka; 1998. 366 p. EDN: ISDGCB
5. Litvitsky PF. Hypoxia. *Issues of Modern Paediatrics*. 2016;15(1):45–58. EDN: VLMFMX doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499
6. Lundstrom KE. *The Blood Gas Handbook*. Bronshoj; 1997.
7. Komarov FI, Korovkin BF, Menshikov VV. *Biochemical studies in the clinic*. Leningrad: Medicine; 1981. 407 p. (In Russ.) EDN: ZRNZSB
8. Torkunov PA, Shabanov PD. Toxic pulmonary oedema: pathogenesis, modelling, methodology of study. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2008;6(2):3–54. (In Russ.) EDN: JQQBRZ
9. Torkunov PA, Shabanov PD. *Pharmacological correction of toxic pulmonary oedema: monograph*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 175 p. (In Russ.) EDN: QLRALJ
10. Muzdubaeva BT. *Correction of glycaemia in intensive care and anaesthesiology: Methodological recommendations*. Almaty; 2015. 67 p. (In Russ.)
11. Slepneva LV, Khmylova GA. Failure mechanism of energy metabolism during hypoxia and possible ways to correction of fumaratecontaining solutions. *Transfusiology*. 2013;14(2):49–65. EDN: SGHPTT
12. Krutikova MS, Chernukha SM, Ostanina TV, Seitadzhieva SB. Some features of glucose metabolism in erythrocytes in hypoxic syndrome in patients with liver cirrhosis. *Crimean Therapeutic Journal*. 2009;(1):68–70. (In Russ.) EDN: RTHAAL
13. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *RMZ. Medical Review*. 2020;4(4):207–213. EDN: EQPBIM doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
14. Lukyanova LD. *Signal mechanisms of hypoxia*. Moscow; 2019. 215 p. EDN: ZXWRHB
15. Nikolaeva AG. *Use of adaptation to hypoxia in medicine and sports*. Vitebsk; 2015. 150 p. (In Russ.) EDN: YJNEJA
16. Semenov DG, Belyakov AV, Rybnikova EA. Experimental modeling of damaging and protective hypoxia of the mammalian brain. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(12):1592–1609. EDN: IUTJFZ doi: 10.31857/S086981392212010X
17. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityy SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. part I. *Russian Journal of Archive of Patology*. 2021;83(2):52–61. EDN: REJNHM doi: 10.17116/patol20218302152
18. Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES, et al. Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of copd. *Pulmonology*. 2018;28(2):169–176. EDN: USNNXP doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-2-169-176

ОБ АВТОРАХ

***Павел Анатольевич Торкунов**, д-р мед. наук, Городская многопрофильная больница № 2 Минздрава России, адрес: Россия, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID: 0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Александр Васильевич Земляной, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8055-2291; eLibrary SPIN: 2114-1375; e-mail: al-zem@yandex.ru

Сергей Викторович Чепур, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5324-512X; e-mail: chepursv@mail.ru

Ольга Владимировна Торкунова, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0002-8471-3854; e-mail: ovt4@mail.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

***Pavel A. Torkunov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Saint Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, address: Russia, 194354, Saint Petersburg, Uchebny Lane, 5; ORCID: 0000-0003-0491-2237; eLibrary SPIN: 3656-7755; e-mail: tpa4@mail.ru

Aleksandr V. Zemlyanoy, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8055-2291; eLibrary SPIN: 2114-1375; e-mail: al-zem@yandex.ru

Sergei V. Chepur, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-5324-512X; e-mail: chepursv@mail.ru

Olga V. Torkunova, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-8471-3854; e-mail: ovt4@mail.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

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

Плацентарные причины задержки роста плода и методы лечения

А.А. Блаженко, О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова, И.Ю. Коган

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Внутриутробная задержка роста плода представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений беременности и одну из основных причин ятрогенной недоношенности. Цель исследования — изучить вероятные причины развития задержки внутриутробного роста плода и варианты имеющегося лечения по данным литературы за последние 10 лет. Исследование проводили с использованием поисково-информационных баз данных (PubMed, Elibrary). Наиболее частой этиологией задержки внутриутробного развития является аномальная плацентация, которая часто связана с нарушением плацентарного кровотока. Плоды с ограниченным ростом и выраженным нарушением кровотока в пупочной артерии подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов, таких как внутриутробная гибель плода и смерть новорожденного, а также повышенная неонатальная заболеваемость, включая гипогликемию, гипербилирубинемия, гипотермию, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, судорожный синдром. Кроме того, эпидемиологические исследования показали, что плоды с задержкой внутриутробного развития предрасположены к развитию когнитивной задержки в детстве, а также заболеваний во взрослом возрасте (например, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца). Существуют различные группы препаратов, которые могут быть рассмотрены как потенциальные вспомогательные средства для улучшения состояния плода.

Ключевые слова: задержка внутриутробного роста плода; гипоксия; плацентарная недостаточность; сравнительная биология.

Как цитировать

Блаженко А.А., Пачулия О.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Плацентарные причины задержки роста плода и методы лечения // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 275–286. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

Placental causes of fetal growth restriction and treatment methods

Aleksandra A. Blazhenko, Olga V. Pachuliya, Olesya N. Beshpalova, Igor Yu. Kogan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Intrauterine growth restriction (IUGR) is one of the most common pregnancy complications and a leading cause of iatrogenic preterm birth.

AIM: To examine the potential causes of fetal growth restriction and available treatment options, based on a comprehensive literature review from the past decade utilizing search databases such as PubMed and Elibrary.

The most common etiology of intrauterine growth restriction is abnormal placentation, frequently associated with impaired placental blood flow. Fetuses with growth restriction and significant abnormalities in umbilical artery blood flow are at increased risk of adverse outcomes, including intrauterine fetal demise, neonatal death, and neonatal morbidity such as hypoglycemia, hyperbilirubinemia, hypothermia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and seizure syndrome. Additionally, epidemiological studies indicate that fetuses with IUGR are predisposed to cognitive delays during childhood and conditions such as obesity, type 2 diabetes, and ischemic heart disease in adulthood. Various pharmacological interventions are being explored as potential adjuncts to improve fetal outcomes.

Keywords: intrauterine growth restriction; hypoxia; placental insufficiency; comparative biology.

To cite this article

Blazhenko AA, Pachuliya OV, Beshpalova ON, Kogan IYu. Placental causes of fetal growth restriction and treatment methods. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):275–286. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

Received: 24.10.2024

Accepted: 13.11.2024

Published online: 28.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Параллельный процесс созревания плаценты и плода во время беременности является важным предиктором дальнейшего роста и развития новорожденного. Рост плода зависит от доступности питательных веществ, что, в свою очередь, напрямую зависит от питания матери, маточно-плацентарного кровотока, развития плацентарных ворсинок, а также от фетоплацентарного кровотока [1].

Важный залог внутриутробного здоровья — согласованность процессов созревания плода и плаценты [2]. Известно большое количество причин задержки развития плода, от инфекционных до конституционных родительских факторов. Однако среди них можно выделить те, которые могут и не могут быть модифицированы.

К настоящему моменту не сформировано однозначное мнение, следует ли лечить или не лечить задержку развития плода, не существует четких стандартов лечения. В связи с этим имеется необходимость поиска подходов к лечению этого состояния с позиции физиологии и патофизиологии.

Задержка развития плода (ЗРП) — невозможность достичь плодом генетически детерминированного ростового потенциала. ЗРП имеет множество этиологий, однако большинство патологий не связаны с врожденными пороками развития, фетальными генетическими аномалиями или же инфекционными факторами. Вероятнее всего, патология задержки развития плода скомпрометирована состоянием плацентарно-маточного кровотока [3, 4]. Достаточная дилатация сосудов плацентарно-маточного кровотока наряду с коротким сроком ангиогенеза ворсин хориона являются ключевыми факторами для адекватного развития функции плаценты и последующего роста плода [5].

РАЗВИТИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Гемохориальная форма плацентации диктует множество условий для воспроизведения адекватной гемодинамики. В частности, большой объем материнской артериальной крови должен подаваться к плаценте при достаточно низком давлении и скорости, чтобы предотвратить механическое повреждение ворсинок [6]. При нормальной беременности дугообразный и радиальный артериальные компоненты сосудистой сети матки расширяются под комбинированным воздействием эстрогена, прогестерона, хорионического гонадотропина человека и других гормонов и факторов, секретируемых плацентой [7]. Расширение соответствует увеличенному маточному кровотоку во время беременности и настолько выражено, что примерно к 20-й неделе беременности диаметр дугообразных артерий равен диаметру маточной артерии [8]. Более

дистальные элементы маточно-плацентарной сосудистой сети подвергаются дополнительному обширному ремоделированию под влиянием экстравиллярных клеток трофобласта, которые мигрируют из плаценты на ранних сроках беременности [9]. Это ремоделирование включает в себя потерю гладкомышечных клеток и эластина из стенок артерий и их замену фибриноидным материалом [10]. В результате эти сегменты маточно-плацентарной сосудистой сети становятся инертными, неспособными к сужению сосудов [11]. Вневорсинчатые клетки трофобласта возникают из закрепляющих ворсинок, которые прикреплены к развивающейся базальной пластинке, и проходят вниз по просветам спиральных артерий как эндovasкулярный трофобласт и через децидуальную строму как интерстициальный трофобласт [12, 13]. Миграция эндovasкулярного трофобласта настолько обширна в течение 1-го триместра, что клетки эффективно закупоривают устья спиральных артерий, ограничивая кровоток медленным просачиванием плазмы через сеть межклеточных пространств [14, 15]. Только на 10-й неделе беременности артериальное кровообращение матери в межворсинчатом пространстве полностью налаживается, что подтверждается измерениями повышения внутриплацентарной концентрации кислорода [16, 17]. Интерстициальные клетки трофобласта взаимодействуют с иммунной системой матери, в частности с естественными клетками-киллерами матки [18, 19]. Считается, что вместе экстравиллярный трофобласт и естественные клетки-киллеры высвобождают протеазы и цитокины, которые стимулируют дедифференцировку и потерю гладкомышечных клеток в стенках артерий [20, 21]. Генетические исследования показали, что эти иммунные взаимодействия могут регулировать вес при рождении во всем микросомо-макросомном диапазоне [22].

Артериальное ремоделирование простирается до внутренней трети миометрия и, таким образом, охватывает гиперконтрактивный сегмент спиральной артерии в зоне соединения [23]. Следовательно, существует 2 основных эффекта ремоделирования: во-первых, расширение устья артерии уменьшает скорость и пульсацию материнского притока в межворсинчатое пространство плаценты, а во-вторых, потеря гладкой мускулатуры снижает риск спонтанного сужения сосудов [24, 25].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Ранняя, или первичная, плацента подвергается обширной реконструкции к концу 1-го триместра. Регрессия ворсинок начинается над поверхностным полюсом гестационного мешка и постепенно продолжается до тех пор, пока в качестве окончательной дисковидной плаценты не останутся только те ворсинки, которые покрывают глубокий полюс, соприкасающийся с плацентарным ложем [26, 27]. Это глубокое ремоделирование вызывает вопросы относительно того, как и когда определяются размер и форма плацентарного диска и может

ли дальнейшее расширение и вовлечение спиральных артерий произойти на более поздних сроках беременности при неблагоприятных условиях [28]. Ремоделирование связано с началом материнского кровообращения в плаценте, которое чаще всего начинается в периферических областях и распространяется на центральную зону в течение следующих нескольких недель. Эта картина обратно пропорциональна степени экстравиллярной инвазии трофобласта через плацентарное ложе, которая является наибольшей в центральной области, где она была дольше всего [29].

Зрелая плацента часто описывается как дисковидная, однако ведутся серьезные споры о том, является ли большинство из них на самом деле круглыми или эллипсоидными [30, 31]. Изменение формы может отражать изменения в функции плаценты, поскольку повышенная изменчивость была связана со снижением эффективности плаценты, оцениваемой по соотношению веса плода к весу плаценты [32–34]. Авторы [33] предположили, что чрезмерная или асимметричная регрессия ворсинок из-за неправильного начала материнского кровообращения может привести к формированию аномальной формы плаценты и вставок пуповины, а также может отражать локальные различия в степени экстравиллярной инвазии трофобласта. В пользу этой гипотезы говорит сильная корреляция между формой плаценты в конце 1-го триместра.

НЕАДЕКВАТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СПИРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ

Недостатки экстравиллярной инвазии трофобластов и ремоделирование артерий матери исторически были связаны с патофизиологией основных акушерских синдромов, включая ограничение роста плода, в том числе из-за неправильной перфузии плаценты [29]. Аберрантное ремоделирование более проксимальных лучевых артерий также может способствовать неправильной перфузии плаценты при патологических беременностях [35]. Однако следует признать, что ремоделирование представляет собой непрерывный процесс и что примеры недостаточно измененных спиральных артерий могут наблюдаться при нормальной беременности, и наоборот [36]. Тем не менее, в рамках ограничений, которые биопсия плацентарного ложа дает в качестве обзора материнского кровоснабжения плаценты, существует общее мнение о том, что недостаточное ремоделирование спиральной артерии становится причиной изменений плаценты, которые предрасполагают к ЗРП материнского сосудистого происхождения [37].

Существует множество причин недостаточности ремоделирования спиральных артерий, и на практике каждый случай будет иметь индивидуальный характер. Неадекватное гистиотропное питание в течение первых

нескольких недель беременности или чрезмерный апоптоз в плацентарном ложе могут привести к уменьшению количества экстравиллярных клеток трофобласта [38]. Другие исследования показывают, что инвазия интерстициальных трофобластов нормальна или даже повышена в случаях ЗРП [39]. Причина этого неизвестна, но, возможно, может отражать их аномальные взаимодействия с естественными клетками-киллерами матки, приводящие к чрезмерному ингибированию и уменьшению высвобождения протеаз [40].

Последствия недостаточного ремоделирования спиральных артерий многочисленны. Прежде всего это отрицательно сказывается на скорости, с которой материнская кровь поступает в межворсинчатое пространство плаценты. Математическое моделирование показало, что нормальное расширение уменьшает скорость на порядок, с примерно $2\text{--}3\text{ м/с}^{-1}$ до примерно 10 см/с^{-1} [41]. Это снижение обеспечивает равномерную перфузию ворсинок и достаточное время прохождения для обмена. При патологических беременностях, в том числе приводящих к задержке развития плода, приток остается высокоскоростным и вызывает механическое повреждение плаценты [42].

ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Уменьшение площади поверхности плаценты и транспорта питательных веществ является важным фактором, влияющим на функцию плаценты и, следовательно, на ЗРП, но другой важный фактор — сопротивление внутри пуповинного кровообращения [6, 43]. Отсутствие или даже реверсирование конечного диастолического кровотока в случаях серьезного ограничения роста, оцениваемого с помощью ультразвуковой доплерографии, значительно ухудшит транспортировку питательных веществ к плоду [11]. Неудивительно, что эти результаты связаны с гипоксией плода [44]. Сообщалось о патологических изменениях в артериях сопротивления внутри стволовых ворсинок плацент с ограниченным ростом, но молекулярный механизм, лежащий в их основе, был выяснен лишь недавно [45]. Клетки гладкой мускулатуры, окружающие эти артерии, экспрессируют фермент цистатионин-γ-лиазу, который синтезирует сероводород, мощный вазодилатор сосудистой сети плода-плаценты, поддерживающий клетки гладкой мускулатуры сосудов в их дифференцированном состоянии. Уровень мРНК и белка этого фермента в плацентах снижен, что связано с отсутствием или обращенным конечным диастолическим потоком [46]. Эти изменения могут быть вызваны воздействием гипоксии-реоксигенации эксплантов стволовых ворсинчатых артерий, что указывает на то, что результаты *in vivo*, вероятно, вторичны по отношению к окислительному стрессу, вызванному

неправильной перфузией плаценты [47–49]. Тяжесть изменений коррелирует с весом при рождении, указывая на то, что они могут выступать в качестве важного компонента плацентарной дисфункции при ограничении роста [50, 51].

ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Многие, если не все, обнаруженные аномалии плаценты сочетались с ЗРП, но анализ результатов большинства гистопатологических исследований затруднен рядом методологических факторов [52]. Большинство исследований являются ретроспективными, основанными на серии случаев, а не на данных случай-контроля, и во многих использовались различные клинические определения ЗРП, смешивались случаи конституционально малых плодов и/или преждевременных родов из-за неточной датировки беременности или неизвестного гестационного возраста (низкий вес

при рождении) [12]. Специфические поражения плаценты редко становились основной темой исследования, чаще рассматривались как случайная находка или одна из нескольких потенциальных причин ЗРП. В дополнение к этим ошибкам при отборе, мешающие факторы, такие как курение матери и методологические различия, местоположение и количество образцов, взятых для гистопатологического исследования, затрудняют оценку данных многих исследований, в частности тех ранних гистопатологических исследований, которые проводились до того, как стало доступно обычное ультразвуковое исследование, и в то время, когда лабораторные исследования были ограниченными [53].

Исходя из вышеописанных патофизиологических особенностей, предложены разные **потенциальные методы лечения**, влияющие на первопричину плацентарной недостаточности (рис. 1). Основным терапевтическим подходом остается определение сроков родов и как он будет отличаться при ранней и поздней ЗРП. При ранней ЗРП («простая диагностика, сложное ведение») акушерское ведение фокусируется на сроках

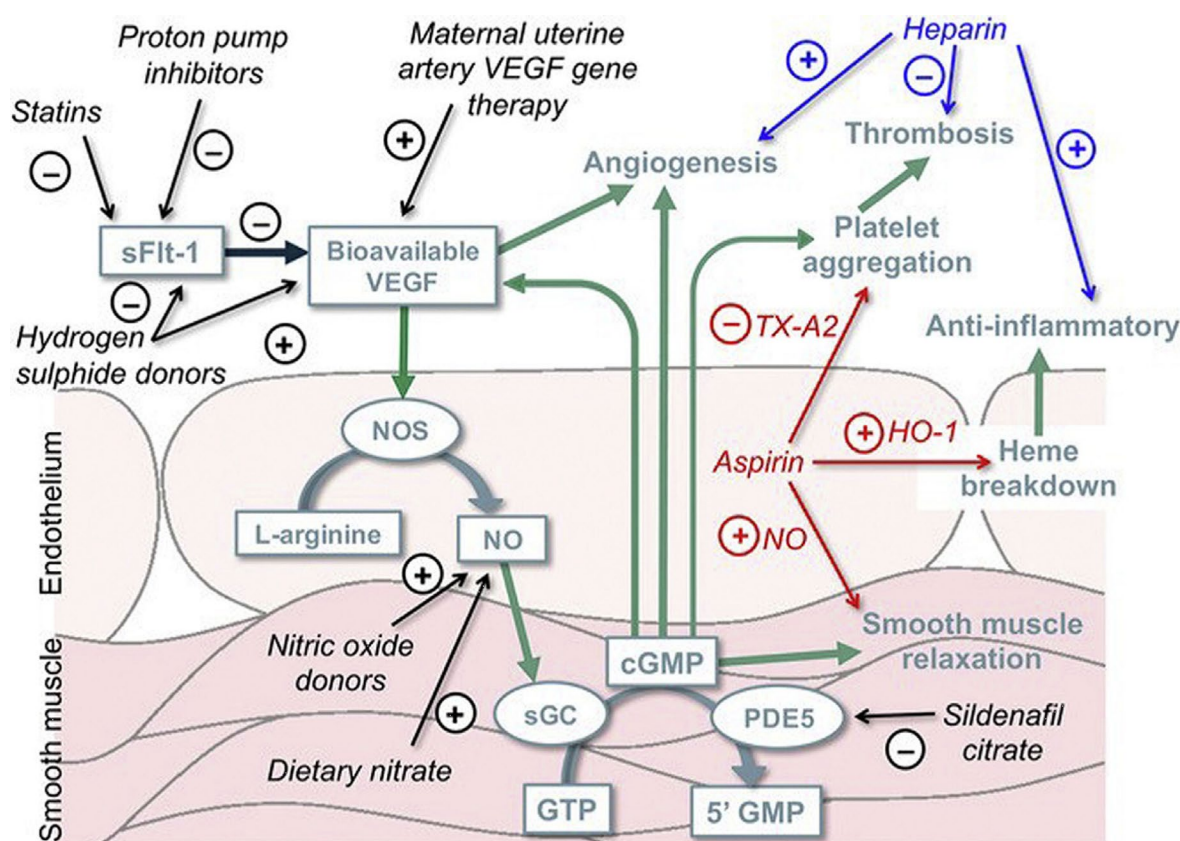


Рис. 1. Возможные вмешательства для лечения ЗРП по месту действия, влияющие на метаболизм гладких мышц сосудов и эндотелия. GMP — гуанозинмонофосфат; cGMP — циклический гуанозинмонофосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; HO-1 — гемоксигеназа-1; NO — оксид азота; NOS — синтаза оксида азота; PDE5 — ингибитор фосфодиэстеразы типа 5; sGC — растворимая гуанилатциклаза; TX-A2 — тромбоксан A2 [55]

Fig. 1. Possible interventions for the treatment of IUGR by site of action affecting vascular smooth muscle and endothelial metabolism. GMP — guanosine monophosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; ГТФ — guanosine triphosphate; HO-1 — heme oxygenase-1; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase; PDE5 — phosphodiesterase type 5 inhibitor; sGC — soluble guanylate cyclase; TX-A2 — thromboxane A2 [55]

родов, тогда как при поздней ЗРП («сложная диагностика, простое ведение») основное внимание уделяется выявлению ЗРП.

Маточно-виллярный кровоток с сохраненной функцией гладкомышечных клеток спиральных артерий, особенно при раннем начале ЗРП, по-видимому, является преобладающим патофизиологическим путем [54]. Это неоптимальное ремоделирование маточных спиральных артерий привело к разработке фармакологических стратегий, которые влияют на маточно-плацентарную сосудистую функцию через эндотелиальный путь оксида азота и вазодилатацию, изображенную на рисунке 1 [55]. В настоящее время отсутствует стратегия с доказанной эффективностью относительно ведения ЗРП. Фармакологическое вмешательство особенно необходимо при тяжелом фенотипе раннего начала ЗРП, потому что любой вариант, который способен продлить беременность и уменьшить последствия недоношенности после ятрогенных родов, может оказать огромное влияние на перинатальные исходы.

Силденафил. Ранние оценки ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафила) в качестве терапевтического средства для раннего начала тяжелой ЗРП с высоким риском гибели плода казались многообещающими. Однако в рамках международного сотрудничества (STRIDER) рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) антенатального применения цитрата силденафила для лечения ЗРП не показали значимой пользы [56].

Антиоксиданты. Становится доступным все большее число исследований по терапевтическому применению антиоксидантов, таких как аргинин. Этот вариант привлекателен, поскольку это пищевая добавка, которая вряд ли будет иметь неожиданные нежелательные побочные эффекты, такие как у силденафила в РКИ Dutch STRIDER. Недавний межвидовой метаанализ, объединяющий все доступные данные исследований на людях и животных в экспериментальных моделях, предполагает, что добавки семейства аргинина, в частности аргинина и азоткарбамоила глутамата, улучшают рост плода при осложненной беременности [57]. Однако необходимы дополнительные исследования для определения эффективности лечения ЗРП у людей.

Растворы аминокислот. В исследовании M. Tchirikov и соавт. [58] описана методика лечения задержки внутриутробного развития плода посредством перманентного введения доступных на рынке аминокислот и 5 % раствора глюкозы посредством интраумбиликального введения (имплантированной внутрибрюшной системы портов).

ЗРП было определено как предполагаемый вес плода меньше 5 % (Хэдлок-4) в сочетании с повышенной резистентностью в обеих маточных артериях (Ut.A.) с индексом пульсации маточных артерий (PI) больше 95 %. Плоды с морфологическими и/или хромосомными

аномалиями не были включены в окончательный анализ. Исследование началось в 2010 г. как проспективное РКИ пациентов с ограничением внутриутробного роста плодов, получающих внутрибрюшинные добавки аминокислот и глюкозы с использованием подкожно имплантированной системы портов. Были направлены в медицинский центр с ЗРП 78 пациентов. Не соответствовал критериям включения в исследование 51 пациент, 6 пациентов отказались от участия в исследовании после объяснения дизайна исследования и рисков имплантации порта. Соответствовали критериям исследования и дали разрешение на имплантацию 13 из 65 пациентов. Рандомизация была проведена институтом математики и статистики Университета Мартина Лютера (Галле-Виттенберг, Германия), с использованием программы SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics v 20, Энинген, Германия). Дизайн исследования был ограничен тяжелыми случаями ЗРП в возрасте до 32-й недели беременности с предполагаемой массой плода меньше 3-го перцентиля, патологическим PI больше 95 %. Из-за этих ограничений 3 пациента из каждой группы были исключены из окончательного анализа.

В контрольной группе забор крови плода проводился с помощью кордоцентеза под контролем УЗИ. Кровь немедленно центрифугировали, а сыворотку замораживали в жидком азоте для исследования (высокоэффективная жидкостная хроматография «Hewlett Packard Series 1100», Hewlett Packard, Германия).

Методика состояла из следующих этапов. После сонографической локализации плаценты был сделан небольшой разрез кожи скальпелем под местной анестезией с 20 мл не адренализированного 1 % ксилокаина и подкожный пакет для капсулы порта были приготовлены с помощью пары ножниц со стороны введения пуповины в плаценту. Капсулу порта сосудистого доступа промывали гепаринизированным физиологическим раствором (10 ед/мл). Пупочную вену прокалывали 18-миллиметровой иглой (одноразовая троакарная игла «EchoTip®», COOK Medical, США) под контролем УЗИ через подготовленный мешок и переднюю стенку плаценты. После взятия крови плода катетер вводили через иглу в пупочную вену с помощью съемного 1-дюймового французского стилета. Порт вставляли в подготовленный пакет, где его фиксировали викриловыми швами 3-0 к подкожно-жировой клетчатке, а кожу закрывали монокрилом 4-0 (ETHICON, США). Затем система портов была подключена к насосу с растворами аминокислот и глюкозы. Курс лечения включал ежедневные вливания аминокислот и глюкозы. Амниотическая полость осталась нетронутой.

Такой способ достоверно удлинял срок беременности, однако приводил к дисбалансу концентраций аминокислот в крови плода, потому был сделан вывод о том, что имеющийся сейчас на рынке состав препаратов аминокислот должен быть пересмотрен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗРП — это сложное заболевание, сопровождающееся плацентарной дисфункцией на множественных уровнях. Пораженные плаценты имеют деформированные ворсинки, свидетельствующие о нарушении обменной способности. Трофобласты в плацентах при ЗРП демонстрируют сниженную пролиферацию, повышенный риск гибели от апоптоза, измененный метаболизм, старение и сниженную инвазивную способность. Эти изменения на клеточном уровне лежат в основе серьезных анатомических изменений, наблюдаемых в плаценте при ЗРП, поэтому понимание изменений в функции трофобласта имеет решающее значение для понимания патофизиологии плацентарной дисфункции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили

финальную версию перед публикацией). Вклад каждого автора: А.А. Блаженко, О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова — анализ данных литературы, обсуждение, написание статьи; И.Ю. Коган — общая концепция.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the concept development, research, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication). Contribution of each author: A.A. Blazhenko, O.V. Pachuliya, O.N. Bepalova — analysis of data literature, discussion, article writing; I.Yu. Kogan — general concept.

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

Source of funding. The authors declare that they received no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burton G.J., Fowden A.L., Thornburg K.L. Placental origins of chronic disease // *Physiol Rev.* 2016. Vol. 96, N 4. P. 1509–1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
2. Burkhardt T., Schäffer L., Schneider C., et al. Reference values for the weight of freshly delivered term placentas and for placental weight-birth weight ratios // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006. Vol. 128, N 1-2. P. 248–252. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.032
3. Resnik R. Intrauterine growth restriction // *Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 99, N 3. P. 490–496. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01780-x
4. Jauniaux E., Jurkovic D., Campbell S., et al. Investigation of placental circulations by color Doppler ultrasonography // *Am J Obstet Gynecol.* 1991. Vol. 164, N 2. P. 486–488. doi: 10.1016/s0002-9378(11)80005-0
5. Gruenwald P. Abnormalities of placental vascularity in relation to intrauterine deprivation and retardation of fetal growth. Significance of avascular chorionic villi // *N Y State J Med.* 1961. Vol. 61. P. 1508–1513.
6. Jauniaux E., Jurkovic D., Campbell S., Hustin J. Doppler ultrasonographic features of the developing placental circulation: Correlation with anatomic findings // *Am J Obstet Gynecol.* 1992. Vol. 166, N 2. P. 585–587. doi: 10.1016/0002-9378(92)91678-4
7. Sebire N.J. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches // *Placenta.* 2017. Vol. 52. P. 122–126. doi: 10.1016/j.placenta.2016.05.006
8. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome:

- a meta-analysis involving 55,974 women // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 43, N 5. P. 500–507. doi: 10.1002/uog.13275
9. Fleischer A., Schulman H., Farmakides G., et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension // *Am J Obstet Gynecol.* 1986. Vol. 154, N 4. P. 806–813. doi: 10.1016/0002-9378(86)90462-x
 10. Jauniaux E., Poston L., Burton G.J. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution // *Hum Reprod Update.* 2006. Vol. 12, N 6. P. 747–755. doi: 10.1093/humupd/dml016
 11. Alfievic Z., Stampalija T., Dowsell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 6, N 6. P. CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub4
 12. Luria O., Barnea O., Shalev J., et al. Two-dimensional and three-dimensional Doppler assessment of fetal growth restriction with different severity and onset // *Prenat Diagn.* 2012. Vol. 32, N 12. P. 1174–1180. doi: 10.1002/pd.3980
 13. Burton G.J., Jauniaux E., Charnock-Jones D.S. Human early placental development: potential roles of the endometrial glands // *Placenta.* 2007. Vol. 28, Suppl. A. P. S64–S69. doi: 10.1016/j.placenta.2007.01.007
 14. Burton G.J., Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy // *Placenta.* 2017. Vol. 60. P. 134–139. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.007
 15. Maruo T., Matsuo H., Murata K., Mochizuki M. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation // *J Clin Endocrinol Metab.* 1992. Vol. 75, N 5. P. 1362–1367. doi: 10.1210/jcem.75.5.1430098
 16. Rodesch F., Simon P., Donner C., Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy // *Obstet Gynecol.* 1992. Vol. 80, N 2. P. 283–285.
 17. Hustin J., Schaaps J.P. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 1987. Vol. 157, N 1. P. 162–168. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80371-x
 18. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // *Placenta.* 2006. Vol. 27, N 9–10. P. 939–958. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.006
 19. Burton G.J., Scioscia M., Rademacher T.W. Endometrial secretions: creating a stimulatory microenvironment within the human early placenta and implications for the aetiopathogenesis of preeclampsia // *J Reprod Immunol.* 2011. Vol. 89, N 2. P. 118–125. doi: 10.1016/j.jri.2011.02.005
 20. Harris L.K. Review: Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel // *Placenta.* 2010. Vol. 31. P. S93–S98. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.012
 21. Whitley G.S., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field // *Placenta.* 2010. Vol. 31, N 6. P. 465–474. doi: 10.1016/j.placenta.2010.03.002
 22. Moffett A., Hiby S.E., Sharkey A.M. The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015. Vol. 370, N 1663. P. 20140071. doi: 10.1098/rstb.2014.0071
 23. Khong T.Y., De Wolf F., Robertson W.B., Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants // *Br J Obstet Gynaecol.* 1986. Vol. 93, N 10. P. 1049–1059. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x
 24. Burchell R.C. Arterial blood flow into the human intervillous space // *Am J Obstet Gynecol.* 1967. Vol. 98, N 3. P. 303–311. doi: 10.1016/0002-9378(67)90149-4
 25. Mayhew T.M., Jackson M.R., Boyd P.A. Changes in oxygen diffusive conductances of human placentae during gestation (10–41 weeks) are commensurate with the gain in fetal weight // *Placenta.* 1993. Vol. 14, N 1. P. 51–61. doi: 10.1016/s0143-4004(05)80248-6
 26. Burton G.J., Jauniaux E., Charnock-Jones D.S. The influence of the intrauterine environment on human placental development // *Int J Dev Biol.* 2010. Vol. 54, N 2–3. P. 303–312. doi: 10.1387/ijdb.082764gb
 27. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G.J. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // *Am J Pathol.* 2003. Vol. 162, N 1. P. 115–125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5
 28. Gruenwald P. Expansion of placental site and maternal blood supply of primate placentas // *Anat Rec.* 1972. Vol. 173, N 2. P. 189–203. doi: 10.1002/ar.1091730208
 29. Lyall F., Robson S.C., Bulmer J.N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome // *Hypertension.* 2013. Vol. 62, N 6. P. 1046–1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
 30. Salafia C.M., Yampolsky M., Misra D.P., et al. Placental surface shape, function, and effects of maternal and fetal vascular pathology // *Placenta.* 2010. Vol. 31, N 11. P. 958–962. doi: 10.1016/j.placenta.2010.09.005
 31. Salafia C.M., Yampolsky M., Shlakhter A., et al. Variety in placental shape: when does it originate? *Placenta.* 2012. Vol. 33, N 3. P. 164–170. doi: 10.1016/j.placenta.2011.12.002
 32. Salafia C.M., Zhang J., Miller R.K., et al. Placental growth patterns affect birth weight for given placental weight // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007. Vol. 79, N 4. P. 281–288. doi: 10.1002/bdra.20345
 33. Yampolsky M., Salafia C.M., Shlakhter O., et al. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency // *Placenta.* 2009. Vol. 30, N 12. P. 1058–1064. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.001
 34. Schwartz N., Quant H.S., Sammel M.D., Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development // *Placenta.* 2014. Vol. 35, N 9. P. 684–690. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.373
 35. Ong S.S., Baker P.N., Mayhew T.M., Dunn W.R. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 192, N 2. P. 572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.015
 36. Brosens I., Dixon H.G., Robertson W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed // *Br J Obstet Gynaecol.* 1977. Vol. 84, N 9. P. 656–663. doi: 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12676.x
 37. Gerretsen G., Huisjes H.J., Elema J.D. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation // *Br J Obstet Gynaecol.* 1981. Vol. 88, N 9. P. 876–881. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb02222.x
 38. Burton G.J., Watson A.L., Hempstock J., et al. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, N 6. P. 2954–2959. doi: 10.1210/jcem.87.6.8563

39. Pijnenborg R., Bland J.M., Robertson W.B., et al. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy // *Placenta*. 1981. Vol. 2, N 4. P. 303–316. doi: 10.1016/s0143-4004(81)80027-6
40. Filant J., Spencer T.E. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization // *Int J Dev Biol*. 2014. Vol. 58, N 2-4. P. 107–116. doi: 10.1387/ijdb.130344ts
41. Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy // *Placenta*. 2009. Vol. 30, N 6. P. 473–482. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009
42. Aardema M.W., Oosterhof H., Timmer A., et al. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses // *Placenta*. 2001. Vol. 22, N 5. P. 405–411. doi: 10.1053/plac.2001.0676
43. Zhu M.Y., Milligan N., Keating S., et al. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 214, N 3. P. 367.e1–367.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.004
44. Burton G.J., Jauniaux E., Watson A.L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited // *Am J Obstet Gynecol*. 1999. Vol. 181, N 3. P. 718–724. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70518-1
45. Falco M.L., Sivanathan J., Laoreti A., et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 50, N 3. P. 295–301. doi: 10.1002/uog.17494
46. Moran M.C., Mulcahy C., Zombori G., et al. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015. Vol. 195. P. 12–17. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023
47. Jauniaux E., Watson A., Ozturk O., et al. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy // *Hum Reprod*. 1999. Vol. 14, N 11. P. 2901–2904. doi: 10.1093/humrep/14.11.2901
48. Cindrova-Davies T., van Patot M.T., Gardner L., et al. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development // *Mol Hum Reprod*. 2015. Vol. 21, N 3. P. 296–308. doi: 10.1093/molehr/gau105
49. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure // *Am J Pathol*. 2000. Vol. 157, N 6. P. 2111–2122. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64849-3
50. van Uitert E.M., Exalto N., Burton G.J., et al. Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight // *Hum Reprod*. 2013. Vol. 28, N 7. P. 1753–1761. doi: 10.1093/humrep/det115
51. Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime // *Clin Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 56, N 3. P. 511–519. doi: 10.1097/GRF.0b013e31829cb9ca
52. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation // *Am J Obstet Gynecol*. 2011. Vol. 204, N 3. P. 193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
53. Jaddoe V.W., de Jonge L.L., Hofman A., et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study // *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. g14. doi: 10.1136/bmj.g14
54. Collins S.L., Birks J.S., Stevenson G.N., et al. Measurement of spiral artery jets: general principles and differences observed in small-for-gestational-age pregnancies // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012. Vol. 40, N 2. P. 171–178. doi: 10.1002/uog.10149
55. Bruin C., Damhuis S., Gordijn S., Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021. Vol. 48, N 2. P. 371–385. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.007
56. Terstappen F., Spradley F.T., Bakrania B.A., et al. Prenatal sildenafil therapy improves cardiovascular function in fetal growth restricted offspring of dahl salt-sensitive rats // *Hypertension*. 2019. Vol. 73, N 5. P. 1120–1127. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12454
57. Zhang H., Liu X., Zheng Y., et al. Dietary N-carbamylglutamate or L-arginine improves fetal intestinal amino acid profiles during intrauterine growth restriction in undernourished ewes // *Anim Nutr*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 341–349. doi: 10.1016/j.aninu.2021.12.001
58. Tchirikov M., Steetskamp J., Hohmann M., Koelbl H. Long-term amniocentesis through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPRM in humans // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010. Vol. 152, N 1. P. 30–33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.023

REFERENCES

1. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1509–1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
2. Burkhardt T, Schäffer L, Schneider C, et al. Reference values for the weight of freshly delivered term placentas and for placental weight-birth weight ratios. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):248–252. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.032
3. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):490–496. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01780-x
4. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, et al. Investigation of placental circulations by color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):486–488. doi: 10.1016/s0002-9378(11)80005-0
5. Gruenewald P. Abnormalities of placental vascularity in relation to intrauterine deprivation and retardation of fetal growth. Significance of avascular chorionic villi. *N Y State J Med*. 1961;61:1508–1513.
6. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, Hustin J. Doppler ultrasonographic features of the developing placental circulation:

- Correlation with anatomic findings. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(2):585–587. doi: 10.1016/0002-9378(92)91678-4
7. Sebire NJ. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches. *Placenta.* 2017;52:122–126. doi: 10.1016/j.placenta.2016.05.006
8. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500–507. doi: 10.1002/uog.13275
9. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(4):806–813. doi: 10.1016/0002-9378(86)90462-x
10. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):747–755. doi: 10.1093/humupd/dml016
11. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowsell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub4
12. Luria O, Barnea O, Shalev J, et al. Two-dimensional and three-dimensional Doppler assessment of fetal growth restriction with different severity and onset. *Prenat Diagn.* 2012;32(12):1174–1180. doi: 10.1002/pd.3980
13. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. Human early placental development: potential roles of the endometrial glands. *Placenta.* 2007;28(Suppl A):S64–S69. doi: 10.1016/j.placenta.2007.01.007
14. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta.* 2017;60:134–139. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.007
15. Maruo T, Matsuo H, Murata K, Mochizuki M. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1362–1367. doi: 10.1210/jcem.75.5.1430098
16. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992;80(2):283–285.
17. Hustin J, Schaaps JP. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(1):162–168. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80371-x
18. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006;27(9–10):939–958. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.006
19. Burton GJ, Scioscia M, Rademacher TW. Endometrial secretions: creating a stimulatory microenvironment within the human early placenta and implications for the aetiopathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2011;89(2):118–125. doi: 10.1016/j.jri.2011.02.005
20. Harris LK. Review: Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel. *Placenta.* 2010;31:S93–S98. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.012
21. Whitley GS, Cartwright JE. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta.* 2010;31(6):465–474. doi: 10.1016/j.placenta.2010.03.002
22. Moffett A, Hiby SE, Sharkey AM. The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140071. doi: 10.1098/rstb.2014.0071
23. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(10):1049–1059. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x
24. Burchell RC. Arterial blood flow into the human intervillous space. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;98(3):303–311. doi: 10.1016/0002-9378(67)90149-4
25. Mayhew TM, Jackson MR, Boyd PA. Changes in oxygen diffusive conductances of human placentae during gestation (10–41 weeks) are commensurate with the gain in fetal weight. *Placenta.* 1993;14(1):51–61. doi: 10.1016/s0143-4004(05)80248-6
26. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2–3):303–312. doi: 10.1387/ijdb.082764gb
27. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol.* 2003;162(1):115–125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5
28. Gruenewald P. Expansion of placental site and maternal blood supply of primate placentas. *Anat Rec.* 1972;173(2):189–203. doi: 10.1002/ar.1091730208
29. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension.* 2013;62(6):1046–1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
30. Salafia CM, Yampolsky M, Misra DP, et al. Placental surface shape, function, and effects of maternal and fetal vascular pathology. *Placenta.* 2010;31(11):958–962. doi: 10.1016/j.placenta.2010.09.005
31. Salafia CM, Yampolsky M, Shlakhter A, et al. Variety in placental shape: when does it originate? *Placenta.* 2012;33(3):164–170. doi: 10.1016/j.placenta.2011.12.002
32. Salafia CM, Zhang J, Miller RK, et al. Placental growth patterns affect birth weight for given placental weight. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(4):281–288. doi: 10.1002/bdra.20345
33. Yampolsky M, Salafia CM, Shlakhter O, et al. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency. *Placenta.* 2009;30(12):1058–1064. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.001
34. Schwartz N, Quant HS, Sammel MD, Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development. *Placenta.* 2014;35(9):684–690. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.373
35. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.015
36. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(9):656–663. doi: 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12676.x
37. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(9):876–881. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb02222.x
38. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, et al. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2954–2959. doi: 10.1210/jcem.87.6.8563

39. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta*. 1981;2(4):303–316. doi: 10.1016/s0143-4004(81)80027-6
40. Filant J, Spencer TE. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization. *Int J Dev Biol*. 2014;58(2-4):107–116. doi: 10.1387/ijdb.130344ts
41. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473–482. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009
42. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, et al. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*. 2001;22(5):405–411. doi: 10.1053/plac.2001.0676
43. Zhu MY, Milligan N, Keating S, et al. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):367.e1–367.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.004
44. Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):718–724. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70518-1
45. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):295–301. doi: 10.1002/uog.17494
46. Moran MC, Mulcahy C, Zombori G, et al. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:12–17. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023
47. Jauniaux E, Watson A, Ozturk O, et al. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2901–2904. doi: 10.1093/humrep/14.11.2901
48. Cindrova-Davies T, van Patot MT, Gardner L, et al. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(3):296–308. doi: 10.1093/molehr/gau105
49. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2111–2122. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64849-3
50. van Uitert EM, Exalto N, Burton GJ, et al. Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1753–1761. doi: 10.1093/humrep/det115
51. Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(3):511–519. doi: 10.1097/GRF.0b013e31829cb9ca
52. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
53. Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g14. doi: 10.1136/bmj.g14
54. Collins SL, Birks JS, Stevenson GN, et al. Measurement of spiral artery jets: general principles and differences observed in small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(2):171–178. doi: 10.1002/uog.10149
55. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):371–385. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.007
56. Terstappen F, Spradley FT, Bakrania BA, et al. Prenatal sildenafil therapy improves cardiovascular function in fetal growth restricted offspring of dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2019;73(5):1120–1127. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12454
57. Zhang H, Liu X, Zheng Y, et al. Dietary N-carbamylglutamate or L-arginine improves fetal intestinal amino acid profiles during intrauterine growth restriction in undernourished ewes. *Anim Nutr*. 2022;8(1):341–349. doi: 10.1016/j.aninu.2021.12.001
58. Tchirikov M, Steetskamp J, Hohmann M, Koelbl H. Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPRM in humans. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):30–33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.023

ОБ АВТОРАХ

***Александра Александровна Блаженко**, канд. мед. наук, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ORCID: 0000-0002-8079-0991; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Ольга Владимировна Пачулия, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-4116-0222; eLibrary SPIN: 1204-3160; e-mail: opachuliya@mail.ru

AUTHORS INFO

***Alexandra A. Blazhenko**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; address: Russia, 199034, Saint Petersburg, Mendeleyevskaya Liniya, 3; ORCID: 0000-0002-8079-0991; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Olga V. Pachuliya, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-4116-0222; eLibrary SPIN: 1204-3160; e-mail: opachuliya@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6542-5953; eLibrary SPIN: 4732-8089;
e-mail: shiggerra@mail.ru

Игорь Юрьевич Коган, член-корреспондент РАН,
д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7351-6900; eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Olesya N. Beshpalova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6542-5953, eLibrary SPIN: 4732-8089,
e-mail: shiggerra@mail.ru

Igor Yu. Kogan, corresponding member of the Russian
Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-7351-6900, eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

УДК 616-006

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

Купроптоз — особая форма регулируемой медьзависимой гибели клеток. Перспективы фармакологической коррекции при болезнях человека

В.И. Ващенко¹, А.Б. Чухловин², П.Д. Шабанов¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В 2022 году группа исследователей из Китая выявила новую, медьзависимую форму клеточной гибели, названную купроптозом, которая отличается от всех других известных типов клеточной гибели. Купроптоз инициируется связыванием ионов меди с липоилированными ферментами в цикле Кребса, что приводит к последующей агрегации белка, протеотоксическому стрессу и, в конечном счете, к гибели клеток. Медь, как важнейший эссенциальный микроэлемент, требуется для широкого спектра физиологических процессов практически во всех типах клеток. Поскольку чрезмерное накопление внутриклеточной меди может вызывать окислительный стресс и нарушать клеточную функцию, гомеостаз меди жестко регулируется. Здесь обобщены текущие знания о метаболизме меди, заболеваниях, связанных с медью, характеристиках купроптоза и механизмах, которые регулируют купроптоз. Кроме того, обсуждается значение купроптоза в патогенезе различных заболеваний, включая болезнь Вильсона, Менкеса, нейродегенеративные, раковые и сердечно-сосудистые заболевания, а также обсуждается терапевтический потенциал купроптоза.

Ключевые слова: физиология; гибель клетки; купроптоз; медь; молекулярная медицина.

Как цитировать

Ващенко В.И., Чухловин А.Б., Шабанов П.Д. Купроптоз — особая форма регулируемой медьзависимой гибели клеток. Перспективы фармакологической коррекции при болезнях человека // Психофармакология и биологическая наркологи. 2024. Т. 15, № 4. С. 287–324. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

Copper-dependent cell death (cuproptosis): perspectives for pharmacological correction in human diseases

Vladimir I. Vashchenko¹, Alexey B. Chuklovin², Petr D. Shabanov¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In 2022, researchers from China identified a novel form of copper-dependent cell death, termed cuproptosis, which is distinct from all previously known types of cell death. Cuproptosis is initiated by the binding of copper ions to lipoated enzymes within the Krebs cycle, leading to protein aggregation, proteotoxic stress, and, ultimately, cell death. Copper, as an essential trace element, plays a critical role in numerous physiological processes across nearly all cell types. However, intracellular copper overload can cause oxidative stress and disrupt cellular functions, necessitating tight regulation of copper homeostasis. This article provides a comprehensive summary of current knowledge on copper metabolism, copper-related diseases, and the unique characteristics and regulatory mechanisms of cuproptosis. Furthermore, it explores the role of cuproptosis in the pathogenesis of conditions such as Wilson's disease, Menkes disease, neurodegenerative disorders, cancer, and cardiovascular diseases, alongside its potential as a therapeutic target for pharmacological intervention.

Keywords: physiology; cell death; cuproptosis; copper; molecular medicine.

To cite this article

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. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

Received: 13.10.2024

Accepted: 13.11.2024

Published online: 28.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

На международной конференции International Cell Death Society, состоявшейся в 2018 г. в США, ученые разделили все типы клеточной гибели на 2 класса: регулируемая (РКГ) и случайная (СКГ) [91]. СКГ — это неконтролируемый процесс клеточной гибели, который запускается случайными повреждающими стимулами. Они превышают регулирующую способность клеток, приводя к клеточной гибели. РКГ относится к автономной и упорядоченной гибели клеток, контролируемой генами, с целью поддержания стабильности внутренней среды. Индукция такой гибели в основном регулируется образованием комплексов усиления сигнала, которые играют эволюционно важную роль в развитии организма и иммунном ответе [54, 274]. РКГ, возникающая в физиологических условиях, также известна как программируемая клеточная гибель (ПКГ). Известные в настоящее время типы РКГ включают аутофагозависимую клеточную гибель, апоптоз, некроптоз, пироптоз, ферроптоз, партанатоз, энтоз, нетоз, лизосомозависимую клеточную гибель, алкаптоз и оксейптоз. Клетки человека, подверженные необратимым нарушениям во внутриклеточном или внеклеточном микроокружении, могут активировать один из многих каскадов передачи сигнала и в конечном итоге приводить к их гибели. Каждый из этих паттернов РКГ инициируется и передается молекулярными механизмами, которые демонстрируют значительную степень взаимосвязи. Кроме того, каждый вид РКГ может демонстрировать полный спектр морфологических характеристик (от полного некроза до полного апоптоза), а также иммуномодулирующие характеристики (от противовоспалительных и толерантности до усиления воспаления и иммуногенности) [54, 91].

В 2022 г. ученые из Китая (P.A. Tsvetkov и соавт.) обнаружили новую форму медьзависимой РКГ, которой дали название «купроптоз» (*англ.* cuproptosis) [261]. Эта индуцированная избытком меди форма РКГ отличается от других форм регулируемой клеточной гибели, включая апоптоз, ферроптоз и некроптоз. Они установили, что внутриклеточные ионы Cu^+ нацелены на липоилированные компоненты цикла Кребса, а агрегация этих липоилированных митохондриальных белков и последующее уменьшение содержания железосерных белковых кластеров вызывают протеотоксический стресс и, в конечном счете, приводят к гибели клеток.

Медь — важнейший микроэлемент в организме человека, функционирует как ключевой каталитический кофактор ферментов в широком спектре биологических процессов, включая митохондриальное дыхание, про- и антиоксидантную защиту и синтез биосоединений. Внутриклеточная концентрация ионов меди поддерживается в относительно узком диапазоне, поскольку даже умеренное повышение может вызвать цитотоксичность и привести к гибели клеток, таким образом, поглощение, распределение и элиминация ионов меди жестко регулируются.

Выявленные у людей вызывающие накопление меди генетические мутации были связаны с тяжелыми, потенциально опасными для жизни патологическими состояниями [270]. Таким образом, понимание процесса, посредством которого избыток меди вызывает клеточную токсичность и приводит к гибели клеток, представляет собой важный шаг к пониманию гибели клеток и разработке новых эффективных методов лечения.

В статье рассматриваются современные знания об особенностях купроптоза и его механизмах, обсуждаются новые представления о предполагаемой патофизиологической роли купроптоза при различных заболеваниях, а также терапевтический потенциал купроптоза в лечении болезней человека.

ГОМЕОСТАЗ МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Медь является важным эссенциальным микроэлементом в организмах практически всех живых существ. Многочисленные исследования показали, что медь служит кофактором для множества ключевых метаболических ферментов, которые управляют широким спектром физиологических процессов в организме человека [4, 167, 191]. Таким образом, в здоровом организме уровни ионов Cu^+ и Cu^{2+} должны поддерживаться в узком диапазоне для обеспечения нормальных физиологических процессов.

Всасывание меди, поступающей с пищей, происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике [87]. Поглощение меди эпителиальными клетками кишечника опосредуется главным образом медь-транспортным белком CTR1, расположенным на апикальной поверхности энтероцитов. Этому процессу способствует активность мембранных металлоредуктаз (STEAP) и цитохрома В (DCYTB) [62, 94], которые восстанавливают двухвалентные ионы меди (Cu^{2+}) до одновалентных (Cu^+), в этом ионном состоянии CTR1 транспортирует Cu^+ через клеточную мембрану. После всасывания в желудочно-кишечном тракте ионы Cu^+ выделяются в кровоток и связываются с различными белками, включая альбумин, транскупреин, гистидины и макроглобулины [151, 173, 205]. Основным накопительным органом ионов меди являются гепатоциты печени, которые опосредуют поглощение меди при помощи CTR1. Затем внутри цитоплазмы ионы Cu^+ либо доставляются шаперонами меди к определенным белкам, либо хелатируется металло-тионеином (MT) для хранения [34, 106, 201]. Основными шаперонами меди являются COX17 (она доставляет Cu^+ к цитохром С-оксигеназе), CCS (шаперон меди для доставки ионов Cu^+ к супероксиддисмутазе 1) и транспортер ATOX1 (доставляет Cu^+ к АТФазам АТР7А и АТР7В). АТФазы транспортеры ионов меди (в гепатоцитах это АТР7В) перекачивают ионы из печени обратно в кровь, где они снова

связываются с растворимыми шаперонами и транспортируются к определенным тканям и органам [139]. При попадании в ткани-мишени ионы Cu^+ катализируют реакции широкого спектра физиологических процессов, прежде всего выработку энергии в митохондриях, метаболизм тирозина и нейротрансмиттеров, регулируют окислительно-восстановительный гомеостаз и осуществляют ремоделирование внеклеточного матрикса [158, 159].

В здоровом организме медь накапливается главным образом в гепатоцитах печени [2, 252], а ее избыток выводится с калом либо через желчь, основную форму эндогенного выведения меди, либо в виде непоглощенных ионов металла [11]. Другие пути выведения меди, такие как моча, пот и менструации, играют относительно незначительную роль. В совокупности физиологический баланс меди регулируется абсорбцией в двенадцатиперстной кишке и/или выведением с желчью [4]. При высоком пищевом потреблении меди поглощение ионов Cu^+ уменьшается, а выведение увеличивается, и наоборот, в периоды низкого нутриентного потребления меди эндогенная экскреция Cu^+ с желчью уменьшается, а накопление поглощенных ионов Cu^+ увеличивается [262].

Внутриклеточный гомеостаз ионов меди

Высокоаффинный транспортер меди CTR1 (другое обозначение — SLC31A1), расположенный в мембране клетки, структурно и функционально консервативен в живых организмах, от дрожжей до человека, и отвечает за большую часть поглощения меди клетками [202]. Современные данные свидетельствуют о том, что CTR1 функционирует совместно с металлоредуктазами, такими как STEAP и/или DCYTB, которые преобразуют внеклеточные ионы Cu^{2+} в ионы Cu^+ для последующей транспортировки через клеточную мембрану при помощи CTR1 [183] (рис. 1). Исследования *in vitro* показали, что экспрессия CTR1 регулируется медь-зависимым образом, при котором она снижается в условиях избытка меди и повышается в условиях снижения концентрации ионов меди [149]. В эксперименте было показано, что повышенная экспрессия CTR1 наблюдалась в клетках кишечника мышей, которых кормили диетой с дефицитом меди, что указывает на петлю отрицательной обратной связи в регуляции CTR1 [138].

Существует ряд доказательств, указывающих на то, что CTR1 необходим именно для специфического

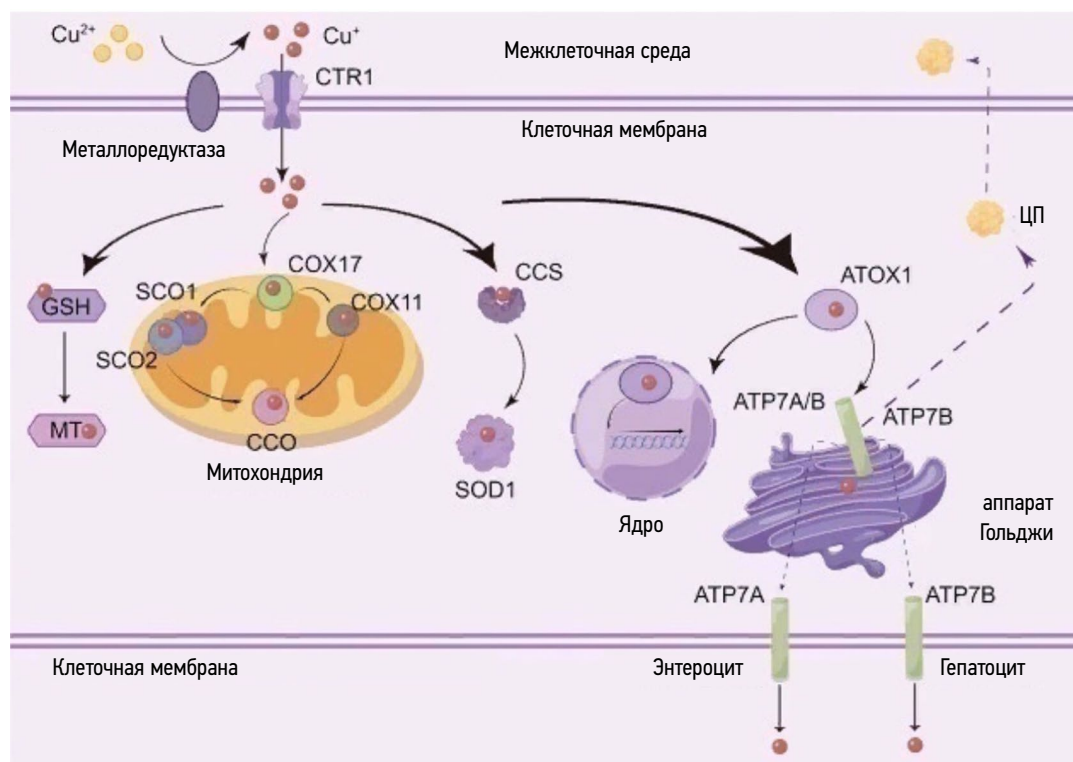


Рис. 1. Транспортные пути, которые опосредуют клеточно-митохондриальный метаболизм ионов меди (с изменениями по Q.Y. Chen и соавт. [50]). ЦП — церулоплазмин; MT — металлотионеин; CTR1 — трансмембранный переносчик ионов меди; CCS и SOD1 — шапероны меди, доставляют ионы меди в субклеточные компартменты: в митохондрии, в ядро, в ЭПР Гольджи аппарата; CCO — митохондриальный комплекс, содержащий COX17, COX11, SCO1, SCO2 — внутримитохондриальные транспортеры ионов меди; SOD1 — субъединица 1 супероксиддисмутазы; GSN — глутатион; ATOX1 — транспортер ионов Cu^+ [183]

Fig. 1. Copper ion cellular and mitochondrial metabolic transport pathways (adapted from Chen et al. [50]). CP — ceruloplasmin; MT — metallothionein; CTR1 — copper ion transmembrane transporter; CCS and SOD1 — copper chaperones delivering copper ions to subcellular compartments, including mitochondria, nucleus, and Golgi apparatus; CCO — mitochondrial complex containing COX17, COX11, SCO1, SCO2 (intramitochondrial copper ion transporters); GSN — glutathione; ATOX1 — Cu^+ ion transporter [183]

транспорта меди в определенные органы и ткани. В эксперименте показано, что у мышей с кишечнo-специфическим нокаутом гена *Ctr1* развивается дефицит меди в большинстве периферических тканей, что позволяет предположить, что CTR1 функционирует как основной фактор, стимулирующий всасывание меди в кишечнике [179]. В других экспериментах на животных было показано, что эмбрионы мышей с общим нокаутом *Ctr1* (global *Ctr1*^{-/-}) погибают внутриутробно в середине срока беременности, а эмбриональные фибробласты, полученные из эмбрионов мышей *Ctr1*^{-/-}, имеют резко сниженные уровни ионов меди и пониженную активность медь-зависимых ферментов, что позволяет предположить, что фактор CTR1 играет существенную роль в развитии эмбрионов млекопитающих [144].

В пределах клеточной цитоплазмы транспорт ионов меди строго скоординирован высоким сродством шаперонов меди. АТОХ1 ответственен за транспорт ионов меди АТФазами АТР7А и АТР7В в цистерны эндоплазматического ретикула (ЭПР) аппарата Гольджи, который опосредует синтез купроферментов, таких как лизил оксидаза, тирозиназа и церулоплазмин [1, 157]. В экспериментах на эмбриональных фибробластах мыши исследователи S. Itoh и соавт. [120] показали, что АТОХ1 может служить медь-зависимым регулятором транскрипции и участвовать в пролиферации клеток. Показано, что у эмбрионов мышей, имеющие нарушения в гене *Atox1* при снижении баланса меди наблюдали перинатальную смерть, вероятно, это отражает центральную роль, которую этот шаперон играет в транспортировке ионов меди и гомеостазе меди [103].

Шаперон меди CCS доставляет ионы Cu^+ к субъединице 1 супероксиддисмутазы (СОД1), которая осуществляет детоксикацию АФК и поддерживает гомеостаз меди. Детальные исследования показали, что клетки организмов, лишенные СОД1, испытывают повышенный окислительный стресс. Например, клетки дрожжей с мутировавшего гена *Sod1* накапливают мутации ДНК [96], а у мышей с нокаутом СОД1 развивается гепатоцеллюлярная карцинома — исследователи предположили, что это результат окислительного повреждения гепатоцитов [74]. Экспрессия CCS регулируется количеством ионов Cu^+ в клетке, так при снижении содержания ионов меди уровень экспрессии CCS повышается, а при высоком содержании ионов меди уровень экспрессии CCS понижается [29, 197]. CCS и SOD1 локализуются как в цитоплазме, так и в межмембранном пространстве митохондрий, где они нейтрализуют супероксидные радикалы, полученные из митохондрий [184, 244].

В дополнение к доставке меди в секреторный компартмент и в цитозольные белки, ионы меди попадают в митохондрии, где цитохромоксидаза митохондрий использует их для окислительного фосфорилирования и нормального функционирования митохондрий. У людей цитохромоксидаза митохондрий (COX) состоит из двух

основных субъединиц, COX1 и COX2, которые связывают ионы меди в специфических участках Cu_B и Cu_A [180]. Шаперон меди COX17, расположенный в межмембранном пространстве митохондрий (IMS), отвечает за транспортировку ионов меди из цитозоля в IMS митохондрий и способствует сборке COX [198, 201]. В IMS ионы Cu^+ связываются с COX17 и либо доставляются в шаперон SCO1, синтезируемый цитохром C-оксидазой для переноса в субъединицу COX2, либо ионы Cu^+ связываются с COX11 для доставки к субъединице COX1 [23, 56, 110] (см. рис. 1).

Мутации в генах *Cox17*, *Sco1* и *Sco2* связаны со снижением активности COX и могут приводить к летальному исходу млекопитающих [143, 249].

Удаление избытка ионов меди при помощи транспортных АТФаз

Транспортные АТФазы (АТР7А и АТР7В) действуют как основные транспортеры в процессе экспорта клеточных ионов меди. Исследователи установили, что регуляция локализации и функций АТР7А/7В важны для опосредования процесса транспортировки и весьма многогранны [186] (см. рис. 1). При физиологических уровнях ионов меди в клетках эти транспортеры, как было показано, расположены в цистернах ЭПР аппарата Гольджи, где они перекачивают ионы меди из цитозоля в просвет шероховатой сети. Когда внутриклеточная концентрация ионов меди увеличивается, транспортные АТФазы перемещаются из аппарата Гольджи в везикулярные компартменты и сливаются с плазматической мембраной для экспорта ионов меди во внеклеточное пространство; если содержание ионов меди возвращается к физиологическим уровням, то АТФазы возвращаются обратно в ЭПР аппарата Гольджи [140, 157].

Уровни экспрессии АТФаз АТР7А и АТР7В в разных тканях отличаются. АТФаза АТР7А экспрессируется в большинстве тканей и органов, за исключением печени, в которой обнаружена преимущественная экспрессия АТФазы АТР7В [157]. Через базолатеральную мембрану энтероцитов ионы меди при помощи транспортера АТР7А закачиваются в портальную вену для доставки в печень, основной орган для хранения ионов меди [150]. В других тканях, таких как плацента и гематоэнцефалический барьер, АТФаза АТР7А является посредником транспорта меди через поляризованные клетки, обеспечивая поступление необходимого количества ионов меди для развития плода, а также тканей головного мозга [157]. В печени АТФаза АТР7В перемещает ионы меди при помощи секреторных везикул в желчь, чтобы предотвратить избыточное накопление ионов меди. Мутации в АТФазах АТР7А и АТР7В вызывают наследственные нарушения метаболизма меди, которые проявляются в болезнях Вильсона и Менкеса [227].

КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ МЕХАНИЗМА КУПРОПТОЗА

Результаты многочисленных исследований механизмов металлозависимой гибели клеток показали, что избыточные уровни металлов в организме могут вызывать гибель клеток особыми специфическими путями [136]. Самая изученная форма металлозависимой РКГ — ферроптоз, железозависимая форма клеточной гибели, когда избыток железа вызывает накопление перекисей липидов в мембранах, что приводит к запрограммированной клеточной гибели [239, 285]. В дополнение к путям, участвующим в метаболизме железа, в ферроптоз также вовлечены несколько других молекулярных процессов, включая ось регуляции GCH1/BN4 (гуанозинтрифосфатциклогидролаза/тетрагидробиоптерин) [296], ось GSH/GPX4 (глутатион/глутатионпероксидаза) [290] и ось регуляции FSP1/CoQ (белок-супрессор ферроптоза 1/кофермент Q), а также ионы меди [28, 70]. В ряде исследований показано, что ферроптоз в присутствии ионов меди вовлечен в широкий спектр заболеваний человека, включая гемохроматоз, фиброз печени, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания [79, 82, 127, 155, 274].

В настоящее время детали механизма, лежащие в основе медь-зависимой клеточной гибели, стали предметом глубоких исследований. Опубликованы данные, которые свидетельствуют о том, что избыток ионов Cu^{2+} может индуцировать независимую от каспаз гибель клеток, сходную

с апоптозом по конечному результату [46, 251], также как при накоплении АФК [174, 228]. В 2022 г. P. Tsvetkov и соавт. [261] показали, что избыток внутриклеточных ионов Cu^{+} индуцирует новую особую форму регулируемой клеточной гибели, характеризующуюся нарушением электро-транспортной цепи митохондрий, агрегацией липоилированных митохондриальных ферментов цикла Кребса совместно с потерей кластера железосерных белков.

Обработка клеток ионофором меди элескломол в концентрациях до 40 нМ повышает внутриклеточный уровень ионов меди индуцируя в этих клетках купроптоз. Важно отметить, что при использовании классических фармакологических ингибиторов известных форм регулируемой гибели клеток: некроптоза (с помощью некростатина-1), ферроптоза (с помощью ферростатина-1), окислительного стресса (с помощью N-ацетилцистеина) и апоптоза (с помощью ингибитора Z-VAD-FMK) — было установлено, что эти ингибиторы не подавляли вызванную элескломол гибель клеток (купроптоз) (рис. 2) [261].

Митохондриально-зависимый путь купроптоза. В настоящее время убедительно продемонстрировано, что митохондрии наряду с другими формами РКГ являются основной мишенью купроптоза, который сопровождается процессами окислительного повреждения митохондриальной мембраны и нарушением функций ряда ферментов в цикле Кребса [17, 33, 225, 271]. Сравнительно недавно было установлено, что у пациентов с наследственной болезнью Вильсона, имеющих избыток меди, инактивация

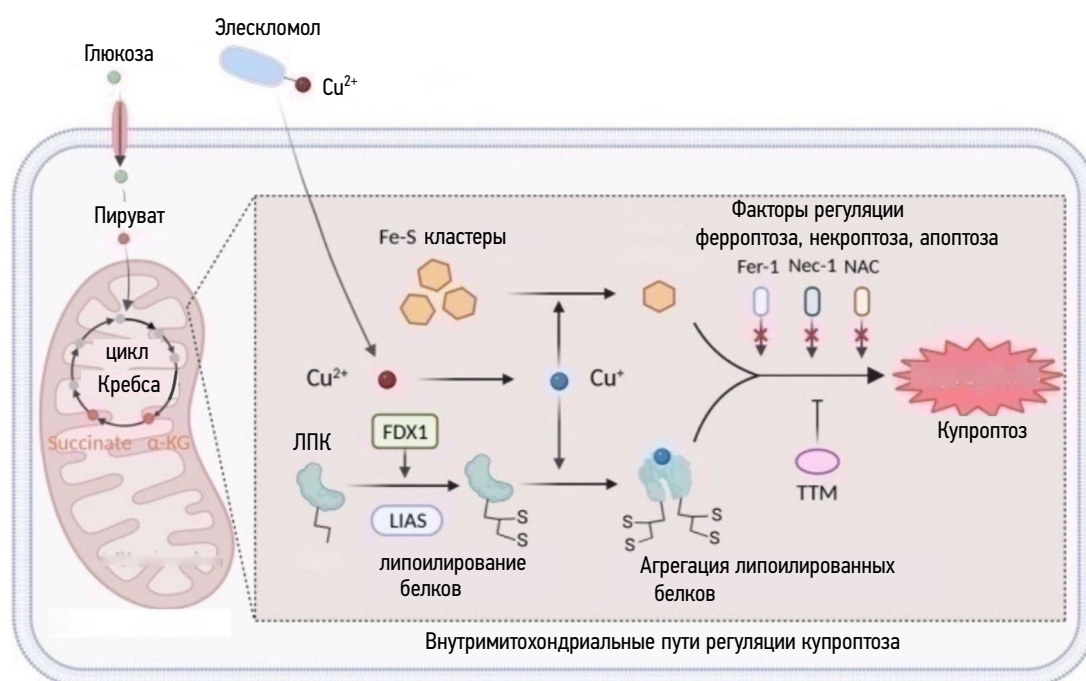


Рис. 2. Основные этапы механизма элескломол-индуцированного купроптоза (с изменениями по L. Chen и соавт. [51]). TTM — тетратиомолибдат; FDX1 — ферредоксин; LIAS — липоилсинтаза, регулятор липоилирования белков цикла Кребса; ЛПК — митохондриальный фермент липоилирования [261]

Fig. 2. Mechanism of elesclomol-induced cuproptosis (adapted from Chen et al. [51]). TTM — tetrathiomolybdate; FDX1 — ferredoxin; LIAS — lipoate synthase, regulator of Krebs cycle protein lipoylation; ЛПК — mitochondrial lipoylation enzyme [261]

фермента аконитазы объясняется снижением активности электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) и ингибированием нормального функционирования цикла Кребса [98].

Китайские ученые подтвердили, что профилирование метаболитов клеток, обработанных ионофором меди, приводит к зависящему от времени усилению дисрегуляции многих метаболитов, связанных с циклом Кребса, и наоборот, блокирование комплексов I и II ЭТЦ значительно снижает медь-индуцированную гибель клеток [161] (рис. 3).

Липоилирование ферментов цикла Кребса митохондрий

Внутриклеточное накопление ионов меди избирательно изменяет ряд метаболических ферментов посредством нарушения процесса липоилирования белков и представляет собой высококонсервативную посттрансляционную модификацию лизина [6]. Как правило, в клетках млекопитающих липоилировано относительно немного белков, но при купроптозе определенные липоилированные ферменты в цикле Кребса значительно трансформируют его нормальную работу (см. рис. 3) [165, 233].

Установлено, что комплекс дегидрогеназы состоит из 3 ферментных субъединиц, которые используют сопряженные реакции, чтобы декарбоксилировать субстрат и произвести сложный эфир коэнзим А (КоА). Субъединица E_1 — пируватдегидрогеназа, которая использует ковалентно-связанный пирофосфат тимина (TPP) совместно-действующий фактор, чтобы декарбоксилировать субстрат, сопровождаемый восстановительным ацилированием SH-группы липоевой кислоты на субъединице E_2 .

Субъединица E_2 — дигидролипоамид S-ацилтрансфераза, передающая ацильное промежуточное звено от субъединицы E_1 до CoA, производящего ацил-КоА и дигидролипоамид. Субъединица E_3 — дигидролипоамид дегидрогеназа, которая использует ФАД, чтобы окислить SH-группу на субъединице E_2 для последующих этапов катализа и производит НАД через сдвоенные реакции окисления-восстановления ФАД- H_2 и ФАД.

Таким образом, ключевым участком липоилирования является дигидролипоамид S-ацетилтрансфераза (DLAT), субъединица (E_2) комплекса пируватдегидрогеназы [214]. При этом ионы меди могут непосредственно связываться с DLAT, способствуя зависящей от дисульфидной связи агрегации липоилированных DLAT. При помощи метода общегеномного CRISPR-скрининга были идентифицированы митохондриальный белок ферредоксин (FDX1) и липоилсинтаза (LIAS) как ключевые регуляторы токсичности избытка ионов меди [161, 260] и было продемонстрировано, что генетический нокаут либо по гену *FDX1*, либо по гену *LIAS* приводил к накоплению пирувата и α -кетоглутарата, что вызывало снижение липоилирования E_3 дегидрогеназы и ингибировало купроптоз (см. рис. 2, 4).

Уменьшение уровня железосерных белков при избытке меди в митохондриях

Многие исследователи отмечают, что токсичность чрезмерного накопления меди связана с нарушением деятельности ферментов, содержащих железосерный кластер. Медь-опосредованное повреждение лабильного пула железосерных белков в митохондриальном ферредоксине

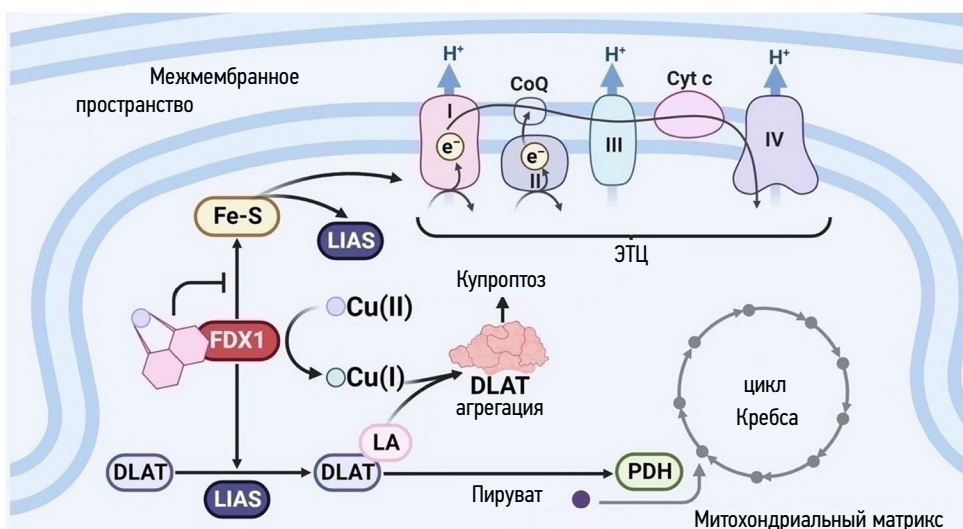


Рис. 3. Нарушения внутримитохондриальных процессов при купроптозе (с изменениями по P. Zheng и соавт. [297]). FDX1 — ферредоксин 1; LA — липоевая кислота; DLAT — дигидролипоамид S-ацетилтрансфераза; LIAS — липоилсинтаза; PDH — комплекс пируватдегидрогеназы; Cyt c — цитохром C; Fe-S — железосерные белковые кластеры; CoQ — коэнзим Q; ЭТЦ — электрон-транспортная цепь

Fig. 3. Mitochondrial disruptions in cuproptosis (adapted from Zheng et al. [297]). FDX1 — ferredoxin 1; LA — lipoic acid; DLAT — dihydroliipoamide S-acetyltransferase; LIAS — lipoate synthase; PDH — pyruvate dehydrogenase complex; Cyt c — cytochrome C; Fe-S — iron-sulfur protein clusters; CoQ — coenzyme Q; ETC — electron transport chain

дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* приводит к ингибированию роста дрожжей [265]. В экспериментах *in vitro* показано, что ионы меди блокируют образование железосерных кластеров путем ингибирования активности соответствующих митохондриальных сборочных белков [38]. Более того, потеря митохондриального АВС-транспортера АТМ1, транспортирующего промежуточные продукты, необходимые для образования белковых железосерных кластеров, усугубляет токсичность, вызываемую избытком ионов меди [93]. Примечательно, что в последующих исследованиях обнаружили, что обработка клеток ионофором меди приводила к ферредоксин-зависимой потере белков железосерных кластеров [1] (см. рис. 2). Большинство белков железосерных кластеров являются важными кофакторами для ферментов, участвующих в ЭТЦ и в других биохимических процессах, вследствие чего, агрегация митохондриальных ферментов может нарушать функцию белковых железосерных кластеров и в конечном итоге приводить к гибели клеток. Поскольку ионы меди дестабилизируют белки железосерных кластеров в бактериях и дрожжах, разумно предположить, что в качестве антимикробного препарата может быть разработан медь-содержащий комплекс для запуска купроптоза у бактерий [192].

Трансформация убиквитин-протеасомной системы

Убиквитин-протеасомная система (УПС) играет важную роль в процессах экспрессии генов, передаче клеточных

сигналов и в восстановлении клеточных повреждений [5; 175]. УПС является неотъемлемым элементом деградации белков и участвует в 80 % деградации белков в клетках. Убиквитин — это небольшой белок ~ 8 кДа, содержащий 76 аминокислот. Под действием ферментов E1, E2, E3 убиквитина молекулы белков-мишени специфически модифицируются (рис. 5) [5].

В начале процесса убиквитинации активирующий убиквитин фермент E1 гидролизует АТФ, а затем аденилирует одну молекулу убиквитина. Позже этот убиквитин транслоцируется в цистеиновый активный сайт E1 [63]. Наконец, аденилированный убиквитин транслоцируется во второй цистеиновый фермент E2, конъюгированный с убиквитином. Фермент E3 (убиквитинлигаза) распознает целевой белок и катализирует транслокацию убиквитина из E2 в белок. Важно, что целевой белок должен быть маркирован по меньшей мере 4 молекулами убиквитина, и это должно произойти до распознавания белков [258]. Молекулы убиквитина конъюгируют друг с другом остатком лейцина и образуют цепочку убиквитина. После убиквитинирования рецептор убиквитина должен распознать целевой белок. Эти рецепторы имеют 1 убиквитиноподобный N-концевой домен (UBL) и 1 или несколько убиквитинсвязанных гребней (UBA). UBA конъюгирует с убиквитином 3 связями α -спирали. Эти рецепторы сопровождают полиубиквитинированные белки в протеасоме [76].

Несмотря на противораковые системы, которые обладают потенциалом предотвращать развитие рака

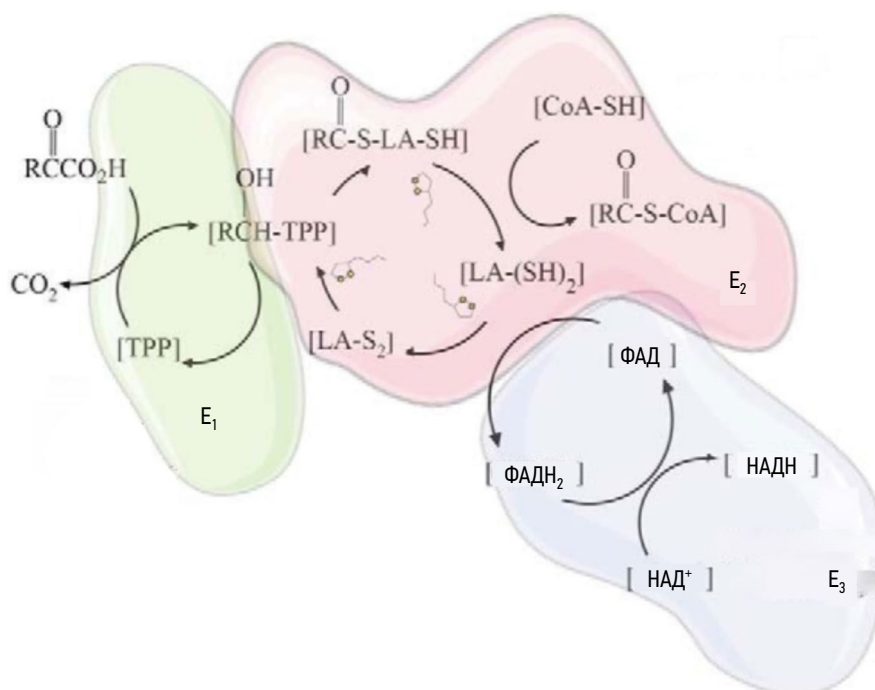


Рис. 4. Схема липоилирования субъединиц комплекса пируватдегидрогеназы цикла Кребса (с изменениями по J.A. Mayr и соавт. [165]). CoA — коэнзим A; LA — липоевая кислота; SH — сероводородные связи; TPP — пиродифосфат тимина

Fig. 4. Lipoylation scheme of pyruvate dehydrogenase complex subunits in the krebs cycle (adapted from Mayr et al. [165]). CoA — coenzyme A; LA — lipoic acid; SH — sulfide bonds; TPP — thiamine pyrophosphate

и метастазирования с помощью белков-супрессоров опухоли, раковые клетки могут трансформировать регуляцию УПС, с помощью которой они разрушают белки-супрессоры опухоли и избегают регулируемой гибели клеток — апоптоза. Таким образом, система УПС весьма важна в клеточной регуляции, организованной в 2 этапа. Каждый этап играет свою роль в борьбе с раком. Важно понимать сущность ингибиторов УПС и совершенствования этих ингибиторов для создания новой стратегии в терапии раковых заболеваний [292]. Ингибиторы УПС, как менее инвазивные химиотерапевтические препараты, все чаще используются для облегчения симптомов различных видов рака при патологических состояниях. Несмотря на успех ингибиторов УПС в замедлении развития рака с наименьшими побочными эффектами, до настоящего времени универсальный ингибитор, который может эффективно инактивировать систему УПС с наименьшей лекарственной устойчивостью, полностью еще не исследован [5]. Считается, что для пациентов с рецидивирующими состояниями или инвазивными заболеваниями использование новых препаратов в комбинации с цитотоксическими агентами может быть более подходящим [154]. Группа препаратов, используемых при этих состояниях, включает те, которые ингибируют

УПС. Клинический успех бортезомиба для лечения множественной миеломы показал, что нацеливание на УПС является обоснованным и возможным [137]. Авторы исследования смогли обосновать нацеливание на УПС на 2 основных процесса в системе УПС: убиквитинирование и деградацию белка. При убиквитинировании можно воздействовать на 3 элемента УПС, включая ферменты E_1 , E_2 и E_3 . Можно также блокировать деградацию белка, которая включает ингибирование распознавания убиквитина, отделения убиквитина, развертывание белка и разрушение белка [288].

D. Chen и соавт. [48] определили, что комплекс дисульфирам- Cu^{2+} повреждает функции клеток рака молочной железы, ограничивая активность протеасом и уменьшает убиквитин-белковые взаимодействия. Z. Skrott и соавт. [231] обнаружили, что комплекс дисульфирам- Cu^{2+} сдерживает деградацию белка убиквитином путем блокирования передачи сигнала от системы протеаз и ингибирования АТФ-синтазы, необходимой для энергетического обеспечения убиквитинирования. Результаты этих исследований подтверждают, что избыток ионов меди вызывает купроз, в том числе путем ингибирования убиквитин-протеасомной системы.

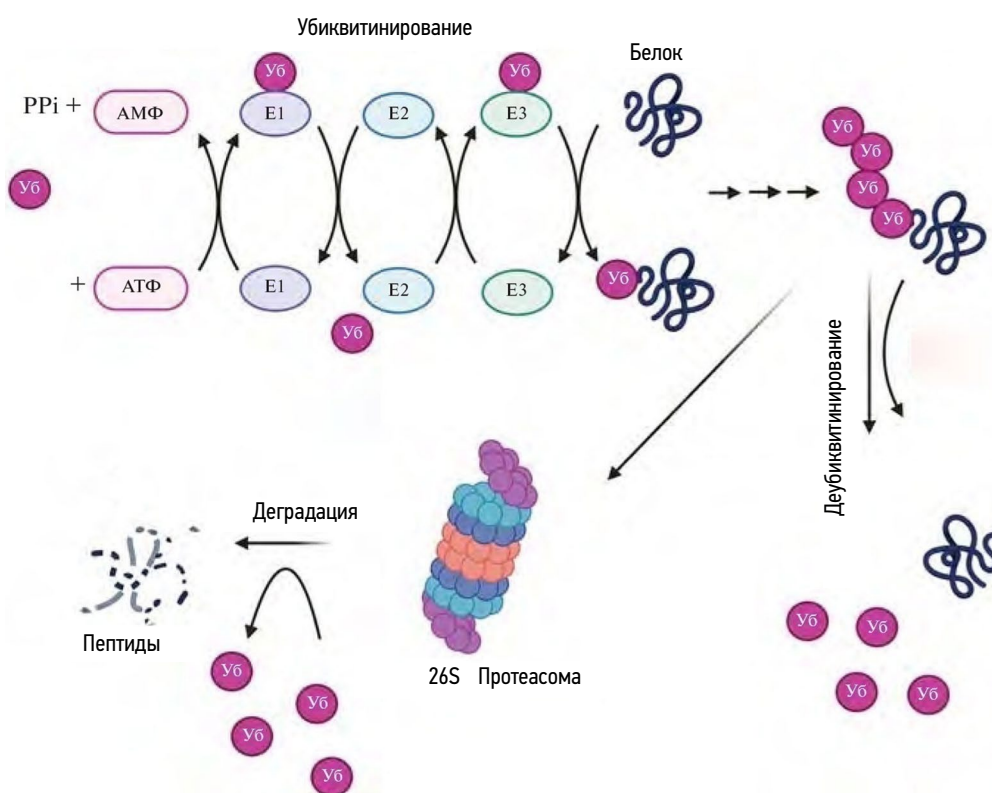


Рис. 5. Схема убиквитин-протеасомной системы деградации белков (с изменениями по F. Aliabady и соавт. [14]). У6 — убиквитин; РРi — пирофосфат; E1 — убиквитин-активирующие ферменты; E2 — убиквитин-конъюгирующие ферменты; E3 — убиквитинирующие лигазы

Fig. 5. Ubiquitin-proteasome protein degradation system (adapted from Aliabady et al. [14]). Ub — ubiquitin; PPi — pyrophosphate; E1 — ubiquitin-activating enzymes; E2 — ubiquitin-conjugating enzymes; E3 — ubiquitin-ligating enzymes

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ГОМЕОСТАЗА МЕДИ

Избыток или дефицит меди оказывают неблагоприятное воздействие на физиологическое состояние человека, ее дисбаланс связан с широким спектром патологических состояний человека, включая болезнь Вильсона, болезнь Менкеса, нейродегенеративные заболевания, раковые и сердечно-сосудистые заболевания.

Гомеостаз меди и болезнь Вильсона

Классический пример патологического состояния, обусловленного избыточным содержанием меди, — болезнь Вильсона (БВ), аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся множеством мутаций в гене *ATP7B*. Возникающее в результате мутаций нарушение транспортной функции *ATP7B* ухудшает выведение меди и приводит к постоянному накоплению меди в головном мозге, печени и других тканях [61]. У здоровых людей содержание меди в печени обычно составляет меньше 55 мкг/г; у пациентов с болезнью Вильсона содержание меди в печени может превышать 250 мкг/г [13]. Наиболее часто у пациентов с болезнью Вильсона наблюдаются печеночные и/или психоневрологические симптомы.

Токсичность меди рассматривается как основная причина повреждения органов у пациентов с БВ [102, 218]. Более того, повреждение ДНК, перекисное окисление липидов и дисфункция митохондрий являются типичными признаками нарушений в клетках печени пациентов с БВ [98, 112]. Морфологические изменения в митохондриях клеток печени, включая расширение интерстициального пространства, разделение и расширение внутренней и наружной мембран и/или появление больших вакуолей, обычно наблюдаются в клетках печени пациентов с БВ (на ранних стадиях болезни), и эти изменения считаются характерным признаком повреждения печени при БВ [13]. У пациентов с БВ могут наблюдаться и другие печеночные симптомы, в том числе ускоренная печеночная недостаточность (также известная как острая печеночная недостаточность), постоянно повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз, желтуха и хронический гепатит [13, 200]. Следует отметить, что у отдельных пациентов эти изменения в печени не проявляются, а вместо этого наблюдаются неврологические симптомы, однако у них наблюдалось накопление меди в клетках печени, что, как полагают исследователи, могло вызывать цирроз печени [200]. В большинстве случаев БВ отложение меди может наблюдаться в роговице глаз в виде колец Кайзера – Флешера, офтальмологического признака заболевания [61].

У 40–50 % пациентов с БВ присутствуют неврологические и психоневрологические проявления [219]. Высокие уровни меди наблюдались почти во всех областях мозга у пациентов с БВ [73]. Основные неврологические симптомы: тремор, акинетико-ригидный синдром

(паркинсонизм), атаксия и дистония; наблюдаются и другие распространенные неврологические проявления: дизартрия, спастичность и нарушение координации движений [195]. Структурная магнитно-резонансная томография головного мозга пациентов с БВ показала широко распространенные поражения среднего мозга, путамен, моста, бледного шара, таламуса и мозжечка, а также атрофию коры мозга [13, 229]. Потеря нейронов и появление аномальных астроцитов — типичные нейропатологические признаки у пациентов с БВ [30]. Непеченочные и ненейронные осложнения, связанные с БВ, включают остеопению, остеоартрит, гемолиз, сердечную аритмию и нарушения функции почек [80, 170, 236].

Купроптоз как терапевтическая мишень при болезни Вильсона

Выше уже упоминалось, что мутации в гене *ATP7B*, кодирующего медь-транспортующую АТФазу *ATP7B*, вызывают болезнь Вильсона, опасное для жизни наследственное заболевание, при котором у пациентов наблюдается прогрессирующее накопление меди в отдельных тканях, особенно в печени, головном мозге и роговице глаз (см. рис. 3). В 2022 г. в экспериментах Р.А. Tsvetkov и соавт. [161] было показано, что мыши с нокаутом гена *Atp7b* по сравнению с мышами дикого типа демонстрируют более низкие уровни липоилированных ферментов и кластера железосерных белков, напоминающие клеточные изменения, индуцированные ионафорами меди.

Установлено, что препарат триентин/D-пеницилламин в качестве хелатора меди служит эффективным средством лечения БВ [160, 219, 270]. Хелатор меди ТТМ также был оценен в нескольких клинических испытаниях. В частности, G.J. Brewer и соавт. [41] обследовали 48 пациентов с неврологическими проявлениями и обнаружили, что прогрессирование заболевания было снижено в группе, получавшей ТТМ, по сравнению с группой, не получавшей триентин. В другом клиническом исследовании II фазы К.Н. Weiss и соавт. [280] оценили эффект перорального введения препарата WTX101, в котором медь была связана с белком (бисхолиновая соль ТТМ), и обнаружили, что WTX101 довольно быстро улучшал гомеостаз меди, приводя к улучшению неврологического исхода и стабилизации функции печени (табл. 1).

Учитывая, что препарат ТТМ ингибирует цитотоксические эффекты ионофоров меди, разумно предположить, что купроптоз может играть определенную роль в прогрессировании БВ. Также стоит отметить, что α -липоевая кислота (метаболит процесса купроптоза) в качестве лечебного препарата оказалась весьма эффективной как на моделях животных БВ, так и на клеточных линиях [232]. Было бы интересно проверить, могут ли новые координационные соединения, модулирующие купроптоз, быть эффективными при лечении болезни Вильсона.

Имеются данные относительно стратегии ограничения поступления меди с пищей для лечения БВ [215, 218]. Современные стратегии лечения БВ в основном сосредоточены на пероральном приеме цинка для снижения всасывания меди и использовании хелатообразующих агентов, таких как D-пеницилламин и триентин или их комбинации [41, 42, 219]. Выбор лечебной стратегии обычно зависит от стадии заболевания, при этом хелатообразователи меди рекомендуют пациентам с развитой симптоматикой болезни [24, 42]. К.Н. Weiss и соавт. [279] ранее уже оценили эффективность хелаторов D-пеницилламина и триентина у пациентов с БВ и обнаружили, что лечение препаратами приводило к улучшению состояния печени в более чем 90 % случаев, однако частота ответов среди неврологических пациентов была значительно менее благоприятной. Тем не менее после 4 лет терапии около 60 % пациентов продемонстрировали улучшение неврологических симптомов. Было также выявлено, что другой лечебный препарат, тетратиомолибдат (ТТМ), снижает уровни циркулирующих свободных ионов меди [42]. Рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность ТТМ по сравнению с триентином у пациентов с неврологическими проявлениями БВ продемонстрировало, что ухудшение неврологической симптоматики было менее распространенным в группе, получавшей ТТМ [41]. Результаты другого клинического исследования [280] показали, что использование препарата WTX101, бисхолиновой соли ТТМ, оказывает благотворное воздействие и значительно улучшает уровень неврологических проявлений, вызванных избытком меди.

Болезнь Менкеса

Болезнь Менкеса (БМ) — это X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся дисбалансом в метаболизме меди, вызывается мутациями в гене *ATP7A* [171]. Возникающая в результате заболевания потеря функциональной АТФазы ATP7A в кишечнике приводит к снижению оттока меди в кровь, накоплению меди в энтероцитах и генерализованному тяжелому системному дефициту меди в других клетках [263]. В связи с этим БМ считают

фатальным заболеванием, поскольку пациенты с этим диагнозом обычно умирают в раннем детстве. При этом у детей с БМ наблюдаются серьезные неврологические симптомы, такие как умственная отсталость, гипотермия, дегенерация нейронов, постоянно возникающие переломы костей, аномалии волос и кожи, а также широко распространенные сосудистые аномалии [227, 275].

В тканях головного мозга пациентов с БМ дефицит меди отрицательно влияет на физиологическую функцию медь-зависимых ферментов, прежде всего дофамин-β-гидроксилазы (DβH), которая необходима для синтеза нейротрансмиттеров [121]. Показано, что у младенцев с БМ наблюдается высокий уровень метаболита дигидроксибензилаланина, предшественника катехоламинов, что указывает на снижение активности DβH [121, 122]. Кроме того, изменение функции DβH приводит к нарушению синаптогенеза и роста аксонов, проявляющихся в виде симптомов гипотонии и судорог. В дополнение к этому в клетках происходит нарушение функции митохондрий и появляется внутримозговой лактоацидоз, вызванные снижением активности ЦОГ в тканях головного мозга, что также способствует дегенерации нейронов у пациентов с БМ [182].

Имеются данные о низких уровнях меди в тканях сердца, печени, мышцах, коже и соединительных тканях пациентов с БМ. Например, дефицит меди в тканях сердца коррелирует с врожденными сердечно-сосудистыми аномалиями, такими как тетрада Фалло, которая может наблюдаться у новорожденных с диагнозом БМ [3, 107]. В коже, мышцах и соединительных тканях снижение функции АТФазы ATP7A приводит к снижению активности липоксигеназы (LOX), которая окисляет лизин и гидроксизин в эластине и коллагене [43]. Снижение активности LOX уменьшает образование ковалентных поперечных связей, что нарушает растяжение, прочность и эластичность соединительных тканей скелета, мышц и тканей сердечно-сосудистой системы [247]. Таким образом, у пациентов с БМ часто наблюдаются негативные нарушения в соединительной ткани, включая остеопению, дряблость кожи, артериальные аневризмы и спонтанные переломы [212].

Таблица 1. Клинические испытания препаратов, модулирующих гомеостаз ионов меди
Table 1. Clinical trials of drugs modulating copper ion homeostasis

Препараты	Модулятор меди	Вид болезни и результат испытания	Источник
D-пеницилламин	хелатор	болезнь Вильсона (принят)	[220]
Тетратиомолибдат	хелатор	болезнь Вильсона (фаза II)	[42]
Тетратиомолибдат	хелатор	карцинома печени (фаза I)	[92]
Триентин	хелатор	болезнь Вильсона (принят)	[220, 293]
Клиохинол	ионофор	глиобластома (фаза I)	[221]
WTX101	хелатор	болезнь Вильсона (фаза III)	[280]
Cu ²⁺ (atms)	ионофор	БАС (эксперимент)	[177]
Дисульфирам	ионофор	глиобластома (фаза I/II)	[111, 113]
Элескломол	ионофор	меланома (фаза III)	[88]

В настоящее время пациентам с БМ ставят диагноз главным образом с помощью генетического скрининга. Последующее лечение проводится с использованием солей меди, прежде всего это комплекс медь-гистидин [129, 217]. Введенный подкожно, он доставляет медь непосредственно через кровоток в различные ткани и органы, минуя неисправный механизм, с помощью которого медь обычно всасывается через кишечник, тем самым помогая восстановить системные уровни ионов меди у пациентов с БМ [95, 217]. S.G. Kaler показал [123], что лечение медь-гистидином эффективно для пациентов, у которых мутировавшая АТФаза АТР7А все же сохраняет способность транспортировать медь через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Кроме того, у пациентов БМ, которых лечат медь-гистидином на ранней стадии заболевания, могут наблюдаться значительные улучшения в развитии нейронов и улучшение двигательных движений, тогда как пациенты БМ, получавшие лечение на более поздней стадии, как правило, имеют плохой прогноз. Лечение медь-гистидином приводит к общему улучшению неврологического исхода у бессимптомных пациентов по сравнению с пациентами с неврологическими симптомами [123].

ДИСБАЛАНС ИОНОВ МЕДИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Многочисленные исследования показали, что измененный гомеостаз меди напрямую связан с прогрессированием ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона и боковой амиотрифический склероз (БАС) [51, 97, 164]. Например, высокие уровни меди были обнаружены в сенильных бляшках и в сыворотке крови у пациентов с БА [117, 148]. Кроме того, высокие концентрации ионов меди были обнаружены в Аβ-бляшках в субрегионе зубчатой извилины гиппокампа животных на мышинной модели БА [115]. Однако хелатирование меди и подавление медь-транспортера CTR1 снижало нейротоксичность на модели нервной системы БА дрозофилы [141]. Что касается болезни Гентингтона, то было высказано предположение, что накопление меди в тканях мозга способствует агрегации мутантных белков гентингтина, тем самым ускоряя прогрессирование заболевания [89, 104]. В ряде исследований было высказано предположение, что уменьшение содержания меди в рационе при лечении хелаторами меди и генетические манипуляции с переносчиками меди могут замедлить прогрессирование заболевания у животных при моделировании болезни Гентингтона [53, 250]. Что касается БАС, то мутации в гене *SOD1* (кодирует Cu/Zn супероксиддисмутазу) представляет собой основную, как полагают, причину семейной формы БАС [210, 248]. Интересно, что относительно низкие уровни меди были зарегистрированы в мутантных белках SOD1, тогда как повышенные уровни

Си были обнаружены в спинномозговой жидкости пациентов с БАС [146, 211]. В частности, B.R. Roberts и соавт. [209] показали, что лечение мышей SOD1G37R (модель БАС) терапевтическим средством Cu^{II}(atsm) восстанавливало содержание меди в мутантных белках SOD1 и увеличивало выживаемость животных. Терапевтическая эффективность Cu^{II}(atsm) при лечении БАС была протестирована у пациентов БАС (см. табл. 1) [213]. Хелатор меди ТТМ также снижал уровни меди в тканях спинного мозга трансгенных мышей SOD1G93A, что продлевало жизнь животных [255]. Использование при лечении хелаторов меди, клиохинола или ТТМ смягчало патологию и поведенческие отклонения у животных, тестированных на мышинной модели R6/2 болезни Гентингтона [53, 250].

Болезнь Альцгеймера. Одно из наиболее распространенных нейродегенеративных расстройств. Патологический признак БА — отложение амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в сером веществе мозга в результате aberrантного процессинга белка-предшественника амилоида (APP), приводящего к агрегации β-амилоидных (Aβ) пептидов и белка tau [101].

Появляется все больше доказательств того, что измененный гомеостаз меди может быть связан с патогенезом БА [145], поскольку медь может взаимодействовать с несколькими ключевыми патогенными факторами, такими как Aβ и tau. С возрастом внесывороточный уровень меди повышается [79], особенно у пациентов с БА, у которых возрастает концентрация как общей, так и свободной меди [44, 240, 241]. Важно отметить, что высокие уровни меди были выявлены в старческих бляшках в сосудах пациентов с БА [178]. Избыточная медь может напрямую связываться с пептидами Aβ с высоким аффинитетом, что еще больше увеличивает агрегацию Aβ и повышает нейротоксичность [20, 47, 243]. Связывание ионов меди с Aβ приводит к образованию нейротоксичных β-амилоидных димеров, связанных с дитиозином, что предотвращает разложение димеров до мономеров и, следовательно, может иметь отношение к образованию отложений амилоида в сосудах [20, 26]. В экспериментах *in vitro* было показано, что удаление меди из пептидов Aβ предотвращает его накопление и приводит к деградации Aβ, подавлению продукции гидроксильных радикалов (•OH) и окислительному повреждению, что способствует снижению риска гибели клеток [26, 52].

Медь играет важную роль в активации микроглии — процессе, связанном с нейродегенерацией. В эксперименте на клетках BV2 (линия клеток микроглии мыши) было показано, что избыток меди может вызывать активацию сигнального пути NF-κB и увеличивать высвобождение факторов воспаления, включая оксид азота (NO) и фактор TNF-α [132]. Избыток меди также может снижать физиологическую способность тканей мозга удалять пептиды Aβ [229]. M. Kitazawa и соавт. [132] установили, что наличие комплексов медь-Aβ снижает экспрессию белка LRP1 (белка, связанного с рецептором липопротеина 1),

что, в свою очередь, еще больше снижает клиренс нейротоксического Аβ и увеличивает отложения Аβ в тканях мозга. Более того, медь может играть патогенную роль при БА присутствуя в tau-белках. В частности, медь может запускать фосфорилирование и агрегацию tau-белка, усиливая таким образом нейротоксичность агрегатов tau [72, 269].

С целью оценки эффекта терапии, снижающей содержание меди при лечении БА, были разработаны и протестированы на мышиных моделях БА несколько хелаторов меди, демонстрирующих многообещающие полезные эффекты: антиоксидантные свойства, снижение агрегации белков Аβ и улучшение неврологических симптомов. Используя APP-трансгенную мышиную модель БА, R.A. Cherny и соавт. [53] показали, что хелатор меди клиохинол может уменьшать отложения Аβ и повышать способность животных как к обучению, так и к запоминанию. Более того, ряд исследований фазы II БА показали, что клиохинол способен снижать агрегацию белков Аβ и улучшать когнитивные функции пациентов, но авторы этой работы [116] не предоставили достаточных доказательств положительного эффекта в более масштабном исследовании [45, 116]. Позже было показано, что производное клиохинола препарат PBT2 ингибирует медь-индуцированное накопление Аβ и обладает большей растворимостью и проницаемостью в ГЭБ [9, 59]. Другие исследователи, используя мышиную модель БА, показали, что лечение мышей препаратом PBT2 снижало уровень интерстициального Аβ в тканях мозга и уровень фосфорилирования белка tau и приводило к восстановлению когнитивных способностей животных [45]. Кроме того, положительные результаты лечения были получены в нескольких исследованиях фазы II и IIa БА, которые продемонстрировали, что препарат PBT2 может снижать уровни белков Аβ и улучшать когнитивные функции у пациентов с БА [84, 142].

Боковой амиотрофический склероз. Прогрессирующее заболевание, характеризующееся избирательной дегенерацией двигательных нейронов, которая приводит к мышечной слабости, атрофии мышц и, в конечном итоге, к смерти. В 10–20 % случаев наблюдается аутосомно-доминантная семейная форма БАК (FALS), а остальные случаи проявляются как ненаследуемая, спорадическая форма БАК (SALS). Одна из основных причин FALS — мутация в гене *SOD1* [246]. В развитии БАК взаимодействие CCS с мутантным *SOD1* является ошибочным, что приводит к снижению доставки ионов меди в митохондрии и накоплению менее стабилизированного *SOD1*, который склонен накапливать прооксиданты, следовательно, оказывает токсический эффект на двигательные нейроны. Исследование показало, что избыточная экспрессия CCS ускоряет неврологический дефицит и сокращает продолжительность жизни мышей, имеющих мутацию *SOD1G93A* [234].

Точная роль меди в патогенезе БАК неясна и в настоящее время интенсивно изучается [51, 213]. Например,

было показано, что дефицит ионов меди способствует aberrантной гидрофобности мутантной *SOD1*, способствуя нарушенному взаимодействию *SOD1* и ее нейрональной токсичности, и этот эффект может быть аннулирован добавлением меди [161, 254]. В спинном мозге мышей-мутантов по *SOD1* более 50 % мутантного белка *SOD1* не полностью связывается с ионами меди, при этом обработка медь-содержащим соединением значительно снижала уровни ионов меди [161, 254]. Лечение медь-содержащим соединением значительно снижало уровни металлодефицитного *SOD1* и увеличивало пул *SOD1*, полностью связанного с медью [209]. Дополнительные исследования показали, что агрегированная мутантная *SOD1* имеет низкое содержание меди как в культивируемых клетках, так и в клетках спинного мозга трансгенных мышей по *SOD1*, независимо от способности мутантного белка *SOD1* связывать ионы меди [35, 146]; более того, степень дефицита меди в мутантных агрегатах *SOD1* была пропорциональна клинической тяжести БАК [196].

Нарушенные клеточный гомеостаз меди и функция медь-зависимых ферментов также могут способствовать токсическому воздействию мутантных белков *SOD1* и прогрессированию заболевания. Например, у мышей с мутацией *SOD1G93A* на предсимптомной стадии наблюдались повышенные концентрации ионов меди в скелетных мышцах и в тканях спинного мозга, и это состояние еще больше усугублялось при прогрессировании заболевания [77, 256].

Повышенные уровни меди также наблюдались в спинномозговой жидкости пациентов с БАК [35, 211]. Выше уже отмечалось, что избыточная экспрессия CCS в *SOD1G93A* мутантных мышей ускоряет прогрессирование заболевания, но этот эффект может быть ослаблен путем лечения мышей комплексным соединением меди [235, 281]. В частности, у мышей *SODG93A* со сверхэкспрессией CCS активность циклооксигеназы значительно снижалась по достижении этими животными конечной стадии заболевания, в то время как у мышей со сверхэкспрессией COД, но не экспрессирующих CCS, не наблюдалось явного снижения активности циклооксигеназы на той же стадии [281], поддерживая гипотезу о том, что сверхэкспрессия CCS увеличивает доставку ионов меди в COД1 при одновременном снижении доставки ионов меди к другим ферментам (например, к митохондриальной цитохром С-оксидазе), вызывая дополнительные токсические эффекты.

Хелаторы меди, такие как D-пеницилламин и ТТМ, и другие агенты для доставки меди, такие как Cu^{II}(atsm), продемонстрировали благоприятные эффекты на нескольких моделях мышей [109, 209, 255]. Лечение Cu^{II}(atsm) улучшает двигательную функцию и повышает выживаемость мышей с фенотипом *SOD1G93A* и мышей с фенотипом *SOD1G37R* при моделировании БАК [108, 235]. У мышей с *SOD1G37R* введение Cu^{II}(atsm) увеличивало доставку ионов меди к металлодефицитной мутантной форме

апо-СОД1, обеспечивая ее конверсию в более стабильную и менее токсичную форму holo-SOD1 [108]. Таким образом, лечение ТТМ продлевало выживаемость как предсимптомных, так и симптоматических мышей *SOD1G93A*, уменьшая потерю двигательных нейронов и ослабляя тяжесть поражения скелетных мышц и атрофию. Также установлено, что ТТМ способен не только подавлять активность, но и уменьшать агрегацию мутантных белков СОД1 [108, 257].

При лечении трансгенных мышей по *SOD1* хелатирование меди при помощи D-пенициллина оказывает благоприятное воздействие, замедляя прогрессирование заболевания и продлевая выживаемость животных [109].

Болезнь Гентингтона. Редкое аутосомно-доминантное неврологическое расстройство, характеризующееся прогрессирующей потерей психических, когнитивных и двигательных функций. Существует предположение, что БГ вызвана аномальным расширением полиглутаминового повтора на N-конце мутантного белка гентингтина, что приводит к атрофии тканей мозга, главным образом полосатого тела и коры головного мозга [245]. Образование агрегированных мутантных белков гентингтина в нейронах приводит к снижению выработки энергии, окислительному стрессу и нейродегенерации [18, 68].

Предполагается также, что медь играет свою особую роль в БГ. Аномально высокие концентрации меди были обнаружены в полосатом теле мозга у пациентов с БГ [66, 89]. В нескольких публикациях высказывалось предположение, что накопление меди способствует агрегации белка гентингтина при взаимодействии меди с остатками гистидина на N-конце белка [89]. Исследования *in vitro* показали, что медь связывается с белками гентингтина в позиции глутамина 17–68, тогда как ни железо, ни цинк не проявляли сродства к связыванию. Хелаторы меди могут ингибировать образование мутантных агрегатов гентингтина, тогда как добавки свободной меди способствуют образованию агрегатов [89]. Избыток меди может способствовать прогрессированию БГ за счет ингибирования митохондриальных дегидрогеназ, включая сукцинатдегидрогеназу и лактатдегидрогеназу, они обе чувствительны к медь-опосредованной инактивации [190, 225].

Исследования образцов ткани головного мозга пациентов с БГ показали, что лактатдегидрогеназа (ЛДГ) имеет решающее значение для метаболизма лактата нейронов [105, 126], при этом нейроны используют лактат, выделяемый астроцитами. В тканях полосатого тела мозга пациентов с БГ методом магнитно-резонансной спектроскопии был зарегистрирован пониженный клиренс лактата [105], что напоминает эффект дегенерации нейронов, наблюдаемый у получавших ингибиторы ЛДГ мышей [89]. Эти данные свидетельствуют, что избыток меди может способствовать развитию БГ путем ингибирования ключевых ферментов, участвующих в метаболизме лактата нейронов.

Купроптоз — перспективная стратегия в лечении нейродегенеративных заболеваний. Имеющиеся

данные о развитии основного механизма купроптоза свидетельствуют, что митохондриальная дисфункция может играть роль в нейротоксичности и патогенезе нейродегенеративных отклонений, вызванных избытком меди. К примеру, воздействие меди на клетки нейробластомы заметно увеличивало выработку митохондриальных АФК, что приводило к снижению выработки пируватдегидрогеназы в цикле Кребса и комплексе I ЭТЦ [17]. В исследовании C.T. Sheline и D.W. Choi [225] показано, что добавление меди к клеткам культур нейронов/нейроглии приводило к снижению мембранного потенциала ($\Delta\psi$) митохондрий этих клеток и ингибировало выработку α -кетоглутаратдегидрогеназ и митохондриального пирувата, в то время как дигидролипоевая кислота ослабляла вызванные ионами меди эффекты и способствовала уменьшению числа погибших клеток [225]. Следовательно, необходимы современные дополнительные рандомизированные исследования, чтобы определить, играет ли купроптоз особую патогенетическую роль в нейродегенеративных заболеваниях и может ли блокирование купроптоза послужить новой терапевтической стратегией для лечения пациентов с этими разрушительными, прогрессирующими неврологическими состояниями [50].

РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ГОМЕОСТАЗА МЕДИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Роль меди в прогрессировании рака в течение длительного времени является предметом постоянного изучения, поскольку ионы меди могут быть вовлечены в активацию сигнальных путей, связанных с клеточной пролиферацией [135]. Раковые клетки обычно имеют более высокую потребность в меди по сравнению со здоровыми клетками [64, 253]. Опубликованы данные о повышенных концентрациях меди в опухолевых тканях и в сыворотке крови, полученных от пациентов с различными типами рака, в том числе при раке молочной железы [86, 193], желудочно-кишечного тракта [176], легких, полости рта [7, 22], щитовидной железы [226], желчного пузыря [25], поджелудочной железы [147], предстательной железы [216] и женской репродуктивной системы [166, 289]. Повышенные уровни меди в плазме крови коррелировали как со стадией опухоли, так и с прогрессированием заболевания у пациентов с раком толстой кишки, легких и молочной железы [67, 99, 224].

Многие исследователи изучали предполагаемое влияние избытка меди на рост раковых клеток. В экспериментах S. Sinha и соавторов [230] было показано, что ежедневное введение сульфата меди крысам при моделировании химически индуцированного онкогенеза увеличивало рост опухоли молочной железы животных. На другой модели опухолевых клеток поджелудочной железы (на мышах) изучили влияние хронического воздействия

избытка меди. Добавление 20 мкМ сульфата меди мышам в питьевую воду вызывало ускоренный рост опухоли поджелудочной железы [119]. В последующих экспериментах на мышах, страдающих раком легкого, индуцированного препаратом BRAFV600E, наблюдали повышенную пролиферацию опухоли при добавлении высоких концентраций меди [36]. Теоретически значительные количества меди могут увеличивать выработку АФК, уровень которых вызывает злокачественную трансформацию клеток. Экспериментальные исследования показали, что CTR1-зависимый импорт ионов меди активирует сигнальный каскад митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [264]. Установили, что ионы меди напрямую связываются с фактором MEK1 с высоким аффинитетом, что способствует росту опухоли путем активации фосфорилирования регулятора ERK1/2 [36, 37]. Ионы меди могут стимулировать канцерогенез благодаря своей функциональной роли регулятора аутофагических киназ ULK1/2. Потеря транспортера Ctr1 приводила к нарушению активации ULK1 и последующей передачи сигналов, снижая рост и выживаемость ксенотрансплантированных опухолей легких KRASG12D [259].

Учитывая, что медь действует как ключевой фактор в передаче клеточных сигналов, неудивительно, что она участвует в развитии и прогрессировании рака, способствуя клеточной пролиферации, ангиогенезу и метастазированию.

Ангиогенез, процесс, который включает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, а также формирование сосудистой трубки и новых кровеносных сосудов, действует как важный фактор прогрессирования опухоли. Идея о том, что медь обладает проангиогенными свойствами, была впервые выдвинута исследователями B.R. McAuslan и W. Reilly [168], когда они обнаружили, что соли меди могут индуцировать миграцию эндотелиальных клеток раннего этапа ангиогенеза. В подтверждение этой гипотезы K.S. Raju и соавт. [206] в эксперименте показали, что введение меди в роговицу глаз кроликов индуцировало образование новых кровеносных сосудов. Было также выявлено, что введение меди усиливало пролиферацию и подвижность эндотелиальных клеток. Проангиогенные свойства меди приписывают ее способности регулировать различные факторы, участвующие в ангиогенезе. Например, медь может регулировать секрецию ангиогенных молекул, включая фактор роста фибробластов (FGF) и воспалительный цитокин ИЛ-1 α [199]. Кроме того, медь может модулировать сродство ангиогенина с эндотелиальными клетками путем прямого связывания с ангиогенином. J. Badet и соавт. [21] показали, что при дефиците меди подавляется транскрипционная активность NF- κ B, тем самым ингибируется экспрессия проангиогенных факторов, включая bFGF, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-1 α [189]. Медь также необходима для активации индуцируемого гипоксией фактора HIF-1, а хелатирование меди блокирует HIF-1-опосредованную экспрессию VEGF [85, 203]. Сверхэкспрессия СОД1 заметно увеличивает выработку VEGF, усиливает индуцированный

FGF ангиогенез и развитие опухоли. Аналогично установлено, что шаперон меди ATOX1 также служит модулятором ангиогенеза, поскольку его истощение ингибирует миграцию гладкомышечных клеток сосудов, которая как известно стимулируется тромбоцитарным фактором роста PDGF, поэтому можно предположить, что ATOX1, вероятно, играет определенную роль в ремоделировании сосудов и ангиогенезе опухоли [133].

Таким образом, имеющиеся данные показывают, что медь может активировать ферменты и сигнальные каскады, связанные с метастазированием, способствуя распространению рака. Например, купроэнзим лизилоксидаза (LOX) участвует в инвазии и метастазировании опухолевых клеток [78]. В исследованиях рака молочной железы показано, что высокая экспрессия LOX связана с метастазированием в костные ткани и приводит к образованию остеолитических поражений, вызванных опухолью [58]. В опухолевых эндотелиальных клетках пониженная экспрессия LOX ингибирует миграцию клеток и образование трубок, кроме того, ингибиторы LOX подавляют как ангиогенез, так и метастазирование в экспериментах *in vivo* [185]. При моделировании на мышах ортотопического рака молочной железы показано, что подавление гена *ATP7A* снижало активность LOX и сокращало рекрутирование миелоидных клеток в легкие, подавляя рост опухоли и метастазирование [223]. Шаперон меди ATOX1 также может подавлять LOX за счет участия в регуляции пути *ATP7A*-LOX, связанного с метастазированием. В исследовании с использованием анализа отслеживания отдельных клеток выявлено, что ATOX1 может потребоваться для миграции клеток рака молочной железы, поскольку подавление экспрессии ATOX1 приводит к снижению активности LOX и уменьшает скорость и направленность миграции клеток [32]. Медь также играет особую роль в модуляции экспрессии PD-L1 (лиганда программируемой смерти), ингибитора иммунной контрольной точки, связанного с уклонением раковых клеток от иммунитета хозяина. В частности, при моделировании на мышах нейробластомы показано, что сильное уменьшение концентрации ионов меди способствует деградации PD-L1, за счет этого уменьшается рост опухоли и улучшается выживаемость животных [267].

Купроптоз — потенциальная терапевтическая стратегия для лечения раковых опухолей. В последние десятилетия появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что искусственные комплексы соединений меди могут служить потенциальными терапевтическими препаратами для лечения раковых опухолей [275], поскольку медь, как было показано, способствует гибели раковых клеток посредством событий, характерных для апоптоза и/или накопления свободных радикалов [100, 208].

Современные данные, касающиеся купроптоза, дают новое представление о потенциальных стратегиях для лечения рака [118, 284]. Y. Xu и соавт. [287] сообщили о разработке медь-координационного наноматериала $G0x-[Cu(tz)]$,

сконструированного на основе глюкозооксидазы (GOx) который в качестве терапевтического препарата вызывал купроз раковых клеток. Авторы *in vivo* показали, что препарат GOx-[Cu(tz)] у безболезненных мышей с опухолями мочевого пузыря ингибировал рост опухоли на 92 % с незначительной системной токсичностью [287]. Кроме того, было показано, что ионофоры меди, такие как элескломол, обладают противоопухолевой активностью, индуцируя выработку АФК в раковых клетках [131]. Это открытие позволяет предположить, что элескломол может обладать дополнительной убивающей способностью в раковых клетках, которые экспрессируют высокие уровни липоилированных митохондриальных белков и гиперактивное состояние митохондриального дыхания (рис. 4). В экспериментах группы S.J. O'Day и соавт. [181] в III фазе применения элескломол было показано, что в комбинации с химиотерапией для пациентов с меланомой препарат обладал большей противоопухолевой активностью у пациентов с низкими уровнями лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме крови (см. табл. 1). Учитывая, что низкие уровни ЛДГ отражают высокое состояние метаболизма в митохондриях, этот вывод согласуется с тем, что клетки с высоким уровнем липоилированных ферментов цикла Кребса и гиперактивной частотой дыхания в митохондриях более чувствительны к элескломолу.

Среди современных методов лечения рака таргетная терапия считается весьма перспективной, поскольку ее применение может быть избирательно нацелено на молекулы и пути, участвующие в росте и прогрессировании опухолей конкретного пациента [56, 298]. Учитывая, что медь является питательным веществом для роста раковых клеток, ангиогенеза и метастазирования, она может быть привлекательной мишенью в терапии рака [163]. Соединения, связывающиеся с медью, обладают большим потенциалом в терапии рака. Прежде всего речь идет о хелаторах меди и ионофорах меди.

Хелаторы меди. В предыдущих разделах уже упоминалось, что медь-хелатирующие агенты, такие как ТТМ, триентин и D-пеницилламин, были разработаны и протестированы на предмет их противоопухолевой активности как на моделях животных, так и в клинических испытаниях. На моделях животных было установлено, что истощение ионов меди с помощью хелаторов задерживает метастазирование раковых опухолей путем ингибирования васкуляризации поражений, в частности на моделях карциномы VX2 у кроликов [39] и гепатоцеллюлярной карциномы у мышей [293], а также плоскоклеточного рака головы и шеи [57]. Антиметастатическую активность хелаторов меди можно объяснить их способностью предотвращать рекрутирование эндотелиальных клеток-предшественников, которые играют важную роль в регенерации тканей, в ангиогенезе и в развитии макроскопических раковых метастазов [71]. В экспериментах начала XXI в. было показано, что истощение меди у трансгенных мышей HER2/neu вызывало уменьшение опухоли, подавляло ангиогенез

и ингибировало прогрессирование макроскопических опухолей в макроскопические [187, 188]. На модели мышинной опухоли мезотелиомы установили, что применение с лечебными целями триентина, D-пеницилламина и ТТМ также оказывало ингибирующее действие на рост опухоли и препятствовало ангиогенезу опухоли [60].

Применение хелатора меди триентина ингибирует экспрессию ИЛ-8 и оказывает противоопухолевый эффект при гепатоцеллюлярной карциноме [172]. В экспериментах по изучению лечебного эффекта триентина показано, что препарат снижает экспрессию клеток фенотипа CD31 и ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток [293]. Позже в исследованиях *in vivo* было показано, что D-пеницилламин ингибирует активность LOX, что приводит к нарушению образования поперечных связей коллагена, снижению экспрессии VEGF и задержке прогрессирования глиобластомы [162]. В исследованиях S.S. Brem и соавт. [40] показано, что сочетание лечения D-пеницилламином с диетой, имеющей низкое содержание меди, снижало массу опухоли и плотность сосудов у животных на модели ксенотрансплантата глиосаркомы.

Среди различных хелаторов меди, разработанных на сегодняшний день, ТТМ как один из первых препаратов был хорошо изучен на нескольких моделях. Например, у мышей фенотипа RIP1-Tag2, моделирующей нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, введение препарата ТТМ задерживает ангиогенез в предраковых состояниях, а также уменьшает рост опухоли на поздней стадии заболевания [119]. ТТМ может оказывать противоопухолевое действие путем подавления транскрипционной активности NF-κB, это, в свою очередь, снижает выработку и секрецию последующих ангиогенных факторов, включая VEGF и цитокины, такие как ИЛ-1α и ИЛ-8, тем самым уменьшает ангиогенез [187]. ТТМ индуцирует деградацию HIF-1α и снижает экспрессию проангиогенных факторов [130]. ТТМ также может подавлять белки-шапероны меди, ингибируя доставку ионов меди к купрозным, прежде всего к LOX [15, 192]. Более того, снижение уровней ионов меди с помощью препарата ТТМ влияет на активность киназы MEK1/2 и управляемый BRAF опухолегенез, уменьшая рост ксенотрансплантированной BRAF опухоли. Исследование II фазы по изучению эффектов ТТМ у пациентов со злокачественной мезотелиомой показало, что ТТМ оказывает антиангиогенное действие и задерживает прогрессирование заболевания у пациентов с мезотелиомой I и II стадии [192]. В другом исследовании II фазы показано, что, хотя ТТМ не может улучшить выживаемость у пациентов с раком почки при использовании препарата в качестве монотерапии, его использование может быть более эффективным в сочетании с другими антиангиогенными средствами [207].

Ионофоры меди. Некоторые ионофоры меди, такие как элескломол, дисульфидрам (DSF) а также аналоги бис-тиосемикарбазона [Cu^{II}(atm) и Cu^{II}(gtm)], повышают внутриклеточные концентрации ионов меди и проявляют

противоопухолевую активность. Цитотоксические свойства ионофоров меди по отношению к раковым клеткам могут частично объясняться их способностью увеличивать продукцию АФК и/или ингибировать убиквитин-протеасомную систему [66, 286]. В частности, лечение с помощью комплекса дисульфирам-медь может снижать экспрессию гена-супрессора опухоли *PTEN* и активировать передачу сигналов АКТ при раке молочной железы человека, что дает обоснование для тестирования комбинированной терапии с использованием ионофоров меди и ингибиторов PI3K-АКТ в будущих клинических исследованиях [295]. Что касается глиобластомы, цитотоксические эффекты стандартного лекарственного средства темозоломида могут быть усилены добавлением комплекса дисульфирам-медь, а комбинация дисульфирам-медь с темозоломидом способна ингибировать рост опухоли и улучшать выживаемость животных у мышиной модели с ксенотрансплантатом [155]. Комплекс дисульфирам-медь проявляет цитотоксичность по отношению к альдегиддегидрогеназе фенотипа ALDH⁺ раковых стволовых клеток из-за его ингибирующего действия на активность альдегиддегидрогеназы [152, 153].

Элескломол является классическим ионофором меди, который, как было показано, доставляет медь в митохондрии и впоследствии усиливает окислительный стресс и вызывает гибель клеток [31, 194] (рис. 6).

Элескломол в качестве кандидата на лекарственный препарат повышает терапевтическую эффективность паклитаксела (таксола) у пациентов с рефрактерными солидными опухолями и с IV стадией метастатической меланомы [27, 297]. В клиническом исследовании III фазы, включавшем пациентов с прогрессирующей меланомой, лечение элескломол приводит к более благоприятному исходу у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ по сравнению с пациентами с высоким уровнем ЛДГ, что позволяет предположить, что элескломол может быть менее эффективным при лечении видов рака с высокой скоростью гликолиза [181].

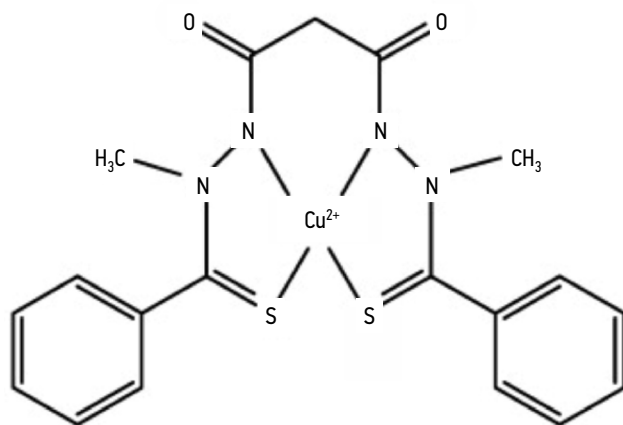


Рис. 6. Структурная формула комплекса элескломол-медь

Fig. 6. Structural formula of the elesclomol-copper complex

Установлено, что препарат дисульфирам также способен индуцировать купроптоз [261]. Дальнейшие исследования *in vitro* показали, что в сочетании с ионом меди [Cu(II)] дисульфирам обладает противоопухолевой активностью при различных видах рака (рис. 7) [118, 125].

Основываясь на предыдущем выводе о том, что дисульфирам ингибирует альдегиддегидрогеназу были проведены доклинические исследования, которые показали, что комбинация дисульфирама и ионов Cu²⁺ избирательно нацелена на раковые стволовые клетки, имеющие фенотип ALDH⁺ и убивает их, при этом снижается риск рецидива опухоли [272, 283]. В клинических испытаниях дисульфирама, который может легко проникать через ГЭБ, было продемонстрировано противоопухолевое и химиосенсибилизирующее действие препарата при лечении пациентов с глиобластомой [113, 266, 291]. Более того, клинические испытания на стадии фазы I показали, что комбинация дисульфирам-медь с темозоломидом имеет приемлемый профиль безопасности и увеличивает выживаемость пациентов с глиобластомой без ее прогрессирования (см. табл. 1) [111]. Эти данные свидетельствуют о том, что ионофор-опосредованная доставка меди во внутриклеточный компартмент может быть многообещающей терапевтической стратегией для разных подтипов опухолей, поэтому другие комплексы ионофоров меди, нацеленные на купроптоз, требуют дальнейшей разработки.

КУПРОПТОЗ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Роль дисбаланса меди в патогенезе атеросклероза. Медь и купроптоз играют существенную роль в патогенезе атеросклероза [271], поскольку накоплены многочисленные данные, указывающие на важную роль микроэлементов, включая медь, в жизни человека [2, 4]. Эпидемиологические данные связывают высокие уровни ионов меди в сыворотке крови людей с повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний [88, 134]. Установлено, что в атеросклеротических бляшках человека повышен уровень ионов меди. В эксперименте было показано, что локальное высвобождение ионов меди вокруг сонных артерий крыс способствует утолщению неоинтимы и образованию атеросклеротических поражений в ответ на повреждение сосудов [268], в то время как применение хелаторов меди оказывает ингибирующее действие на воспаление сосудов, развитие атеросклеротических поражений и формирование неоинтимы в ответ на повреждение сосудов у мышей с нокаутом *ApoE* [276–278]. В неоинтимальных гладкомышечных клетках сосудов (VSMCs) или в повреждениях интимы атеросклеротических сосудов обнаружено, что шаперон меди АТОХ1

и транспортер ATP7A высоко экспрессированы [19, 204, 268]. В эксперименте на мышах фенотипа *Atox1*^{-/-} было показано, что расширение внеклеточного матрикса и формирование неоинтимальных клеток ингибировались в ответ на повреждение сосудов, сопровождающееся уменьшением накопления VSMCs в неоинтима и сниженной активностью LOX [133].

Точный механизм, с помощью которого избыток меди способствует развитию атеросклероза, в настоящее время не установлен. Один из вариантов предполагаемого механизма заключается в том, что медь может играть роль в воспалительных реакциях, связанных с атеросклерозом. Дефицит меди снижает экспрессию молекул адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1, которые обеспечивают адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиальным клеткам [222]. Ионы меди способны взаимодействовать с факторами риска атерогенного процесса, прежде всего с липопротеидами низкой плотности и при взаимодействии с гомоцистеином для усиления перекисного окисления липидов [237, 238, 242].

Кроме того, дефицит меди может вызывать повышение уровня общего холестерина, ключевого фактора увеличения риска атеросклероза, а также к снижению уровня NO за счет снижения уровня СОД1, в свою очередь это способствует развитию атеросклероза благодаря нарушению функции эндотелия, снижения вазодилатации и усиления

окислительного стресса [16]. Учитывая, что как избыток, так и дефицит ионов меди потенциально вредны для целостности и функционирования сосудов, поддержание гомеостаза ионов меди весьма важно для профилактики атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

Роль дисбаланса меди в патогенезе гипертрофии сердца. Современные представления о кардиопатиях указывают на важность сохранения определенного уровня меди в сердечной ткани [127]. Установлено, что высокий уровень меди требуется для поддержания функции митохондрий и выработки большого количества энергии, необходимой для нормальной сердечной деятельности. На экспериментальных моделях животных установлено, что дефицит меди в тканях сердца может приводить к дисбалансу в синтезе цитохром С-оксидазы (SCO₂) и кардиомиопатии [69, 169]. У людей, имевших мутации в передаче меди цитохром С-оксидазой, также наблюдалась кардиомиопатия [114]. Изменения морфологии сердца из-за дефицита меди в тканях сердца обычно включают набухание и фрагментацию митохондрий, нарушение миофибрилл и увеличение миоцитов [128]. Нарушенная дыхательная функция митохондрий и электрокардиографические нарушения также наблюдались в тканях сердца с дефицитом меди [124, 128].

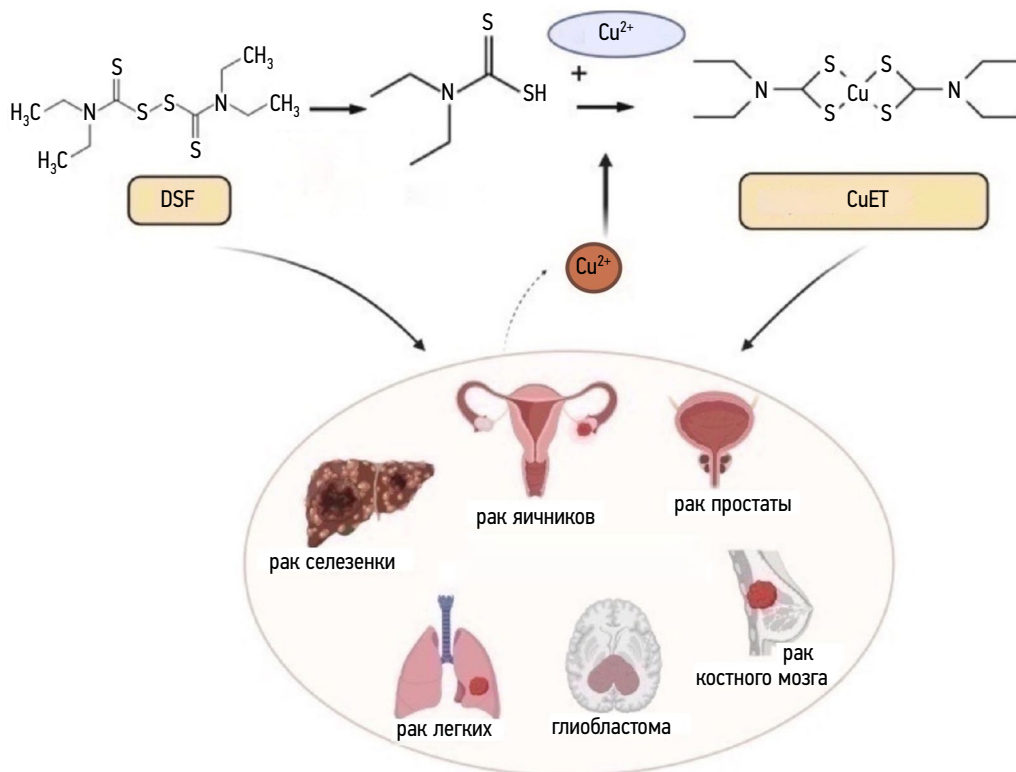


Рис. 7. Терапевтические стратегии применения модуляторов купроптоза в лечении раковых заболеваний (с изменениями по X. Kang и соавт. [125]. DSF — дисульфирам; Cu — медь; CuET — Cu-диэтилдитиокарбамат

Fig. 7. Therapeutic strategies using cuproptosis modulators for cancer treatment (adapted from Kang et al. [125]). DSF — disulfiram; Cu — copper; CuET — Cu-diethylthiocarbamate

Восполнение меди с помощью медикаментозных средств или пищевых добавок может ликвидировать многие неблагоприятные эффекты дефицита меди в тканях сердца [75]. В эксперименте на мышах показано, что у мышей с дефицитом меди липиды откладываются в ткани миокарда с гипертрофией сердца, разбуханием клеточных митохондрий и притупленной реакцией на изопроterenол (агонист бета-адренорецепторов); при этом добавление в диету меди может прервать эти изменения в сердце и улучшить электропроводность [75, 118]. Имеются данные, что у пациента с мутациями в SCO_2 , имевшего тяжелую гипертрофическую кардиомиопатию, прием препарата медь-гистидин приводил к улучшению функции сердца, тем самым демонстрируя ослабление кардиомиопатии и нормализацию артериального давления [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальные исследования P. Tsvetkov и соавт. [261] показали, что митохондриальный глутатион может замедлять медь-индуцированную гибель клеток путем подавления трансформации липоилирования ферментов цикла Кребса и стимулирования олигомеризации DLAT. Однако ряд морфологических изменений в митохондриях, включая сокращение митохондрий, увеличение плотности мембран и фрагментацию митохондрий, которые наблюдаются во время ферроптоза, не обнаруживаются при купроптозе.

Хотя механизм купроптоза как недавно открытой формы клеточной гибели продолжает усиленно изучаться, точные детали, лежащие в его основе, в настоящее время изучены недостаточно, однако показано, что трансформация пути липоевой кислоты играет ключевую роль в развитии купроптоза. Остаются открытыми вопросы о том, участвуют ли в купроптозе и другие метаболические пути и как агрегация липоилированных митохондриальных ферментов запускает медь-зависимые сигнальные каскады, которые приводят к гибели клеток.

Принимая во внимание, что накопление меди происходит при различных заболеваниях и состояниях, включая болезнь Вильсона, некоторые нейродегенеративные и раковые заболевания, разумно предположить, что купроптоз может участвовать в патогенезе этих заболеваний и, следовательно, служить потенциальной терапевтической мишенью. Основываясь на выводе о том, что хелаторы меди проявляют мощный подавляющий эффект на купроптоз, было бы важно осуществлять соответствующие стратегии депривации меди для снижения уровня внутриклеточных ионов Cu^{2+} в условиях избытка меди, например, используя хелатор меди, чтобы уменьшить потребление меди с пищей и/или генетически модифицированные транспортеры ионов меди.

Поскольку купроптоз был выявлен совсем недавно, к настоящему времени еще не выявлены его надежные биомаркеры, что ограничивает возможность определять, вовлечен ли купроптоз в конкретное патологическое состояние человека. Отсутствие специфичных для купроптоза биомаркеров ограничивает развитие клинических применений, нацеленных на купроптоз. Таким образом, необходимо установить надежные и чувствительные биомаркеры купроптоза для его идентификации при различных заболеваниях.

Современная стратегия лечения купрозависимых заболеваний — использование высокопроизводительного функционального скрининга в сочетании с искусственным интеллектом, что ускорит разработку новых комплексных соединений, нацеленных на купроптоз. Для максимальной безопасности и эффективности этих терапевтических препаратов фармакологические исследования должны подтвердить их специфичную целенаправленную доставку в пораженные органы человека.

Преодоление этих ключевых препятствий улучшит понимание современными учеными роли, которую купроптоз играет в различных патофизиологических состояниях, обеспечит четкое научное обоснование клинической разработки стратегий, направленных на использование купроптоза с целью лечения и/или для профилактики заболеваний, обусловленных избытком меди.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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, А.Б. Чухловин, П.Д. Шабанов — анализ данных литературы, обсуждение, написание статьи; В.И. Ващенко — общая концепция.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the concept development, research, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication). Contribution of each author: V.I. Vashchenko, A.B. Chukhlov, P.D. Shabanov — analysis of data literature, discussion, article writing; V.I. Vashchenko — general concept.

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

Source of funding. The authors declare that they received no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009. Т. 8, № 1. С. 31–44.
2. Карнаухова ИВ, Ширяева О.Ю. Исследование содержания меди и активности медь-зависимой супероксиддисмутазы в организме человека // Научное обозрение. Биологические науки. 2018. № 2. С. 10–14. EDN: XQZFTF
3. Ляпин А.А., Тарасов Р.С. Современные данные о методах коррекции тетрады Фалло // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021. Т. 14, № 5. С. 349–353.
4. Парахонский А.П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса // Естественно-гуманитарные исследования. 2015. № 10 (4). С. 73–84. EDN: VBKAYX
5. Поленкова У.И., Зубарев И.В., Томилин А.Н., Цимоха А.С. Убиквитин-протеасомная система в регуляции клеточной плюрипотентности и дифференцировки // Цитология. 2023. Т. 65, № 3. С. 232–245. EDN: VDOROR doi: 10.31857/S0041377123030069
6. Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., и др. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 4. С. 6–11. EDN: OUGJJM doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035
7. Чухловин А.Б. Клиническая значимость молекулярно-биологической диагностики // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2010. Т. 17, № 1. С. 62–68. EDN: SMHWGT
8. Abbas R., Larisch S. Killing by degradation: regulation of apoptosis by the ubiquitin-proteasome-system // Cells. 2021. Vol. 10, N 12. P. 3465. doi: 10.3390/cells10123465
9. Adlard P.A., Cherny R.A., Finkelstein D.I., et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Aβeta // Neuron. 2008. Vol. 59, N. 1. P. 43–55. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.018
10. Aggarwal A., Bhatt M. Wilson disease // Curr Opin Neurol. 2020. Vol. 33, N 4. P. 534–542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837
11. Aggett P.J. An overview of the metabolism of copper // Eur J Med Res. 1999. Vol. 4, N 6. P. 214–216.
12. Al-Bayati M.A., Jamil D.A., Al-Aubaidy H.A. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy // N Am J Med Sci. 2015. Vol. 7, N 2. P. 41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077
13. Ala A., Walker A.P., Ashkan K., et al. Wilson's disease // Lancet. 2007. Vol. 369, N 9559. P. 397–408. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2
14. Aliabadi F., Sohrabi B., Mostafavi E., et al. Ubiquitin-proteasome system and the role of its inhibitors in cancer therapy // Open Biol. 2021. Vol. 11, N 4. P. 200390. doi: 10.1098/rsob.200390
15. Alvarez H.M., Xue Y., Robinson C.D., et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation // Science. 2010. Vol. 327, N 5963. P. 331–334. doi: 10.1126/science.1179907
16. Al-Bayati M.A., Jamil D.A., Al-Aubaidy H.A. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy // N Am J Med Sci. 2015. Vol. 7, N 2. P. 41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077
17. Arciello M., Rotilio G., Rossi L. Copper-dependent toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells involves mitochondrial damage // Biochem Biophys Res Commun. 2005. Vol. 327, N 2. P. 454–459. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.022
18. Arrasate M., Finkbeiner S. Protein aggregates in Huntington's disease // Exp Neurol. 2012. Vol. 238, N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.013
19. Ashino T., Sudhahar V., Urao N., et al. Unexpected role of the copper transporter ATP7A in PDGF-induced vascular smooth muscle cell migration // Circ Res. 2010. Vol. 107, N 6. P. 787–799. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225334
20. Atwood C.S., Perry G., Zeng H., et al. Copper mediates dityrosine cross-linking of Alzheimer's amyloid-beta // Biochemistry. 2004. Vol. 43, N 2. P. 560–568. doi: 10.1021/bi0358824
21. Badet J., Soncin F., Guitton J.D., et al. Specific binding of angiogenin to calf pulmonary artery endothelial cells // Proc Natl Acad Sci U S A. 1989. Vol. 86, N 21. P. 8427–8431. doi: 10.1073/pnas.86.21.8427
22. Baharvand M., Manifar S., Akkafan R., et al. Serum levels of ferritin, copper, and zinc in patients with oral cancer // Biomed J. 2014. Vol. 37, N 5. P. 331–336. doi: 10.4103/2319-4170.132888
23. Banci L., Bertini I., Ciofi-Baffoni S., et al. Mitochondrial copper(I) transfer from Cox17 to Sco1 is coupled to electron transfer // Proc Natl Acad Sci U S A. 2008. Vol. 105, N 19. P. 6803–6808. doi: 10.1073/pnas.0800019105
24. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14, N 1. P. 103–113. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5
25. Basu S., Singh M.K., Singh T.B., et al. Heavy and trace metals in carcinoma of the gallbladder // World J Surg. 2013. Vol. 37, N 11. P. 2641–2646. doi: 10.1007/s00268-013-2164-9
26. Behbehani G.R., Barzegar L., Mohebbian M., Saboury A.A. A comparative interaction between copper ions with Alzheimer's β amyloid peptide and human serum albumin // Bioinorg Chem Appl. 2012. Vol. 2012. P. 208641. doi: 10.1155/2012/208641
27. Berkenblit A., Eder J.P. Jr., Ryan D.P., et al. Phase I clinical trial of STA-4783 in combination with paclitaxel in patients with refractory solid tumors // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 13, N 2 Pt 1. P. 584–590. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0964
28. Bersuker K., Hendricks J.M., Li Z., et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis // Nature. 2019. Vol. 575, N 7784. P. 688–692. doi: 10.1038/s41586-019-1705-2
29. Bertinato J., L'Abbé M.R. Copper modulates the degradation of copper chaperone for Cu,Zn superoxide dismutase by the 26 S proteasome // J Biol Chem. 2003. Vol. 278, N 37. P. 35071–35078. doi: 10.1074/jbc.M302242200
30. Bertrand E., Lewandowska E., Szpak G.M., et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease // Folia Neuropathol. 2001. Vol. 39, N 2. P. 73–79.
31. Blackman R.K., Cheung-Ong K., Gebbia M., et al. Mitochondrial electron transport is the cellular target of the oncology drug elesclomol // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 1. P. e29798. doi: 10.1371/journal.pone.0029798
32. Blockhuys S., Zhang X., Wittung-Stafshede P. Single-cell tracking demonstrates copper chaperone Atox1 to be required for breast cancer cell migration // Proc Natl Acad Sci U S A. 2020. Vol. 117, N 4. P. 2014–2019. doi: 10.1073/pnas.1910722117
33. Bomer N., Pavez-Giani M.G., Grote Beverborg N., et al. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction

- as a common pathophysiological mechanism? // *J Intern Med*. 2022. Vol. 291, N 6. P. 713–731. doi: 10.1111/joim.13456
- 34.** Boyd S.D., Ullrich M.S., Skopp A., Winkler D.D. Copper sources for sod1 activation // *Antioxidants* (Basel). 2020. Vol. 9, N 6. P. 500. doi: 10.3390/antiox9060500
- 35.** Bourassa M.W., Brown H.H., Borchelt D.R., et al. Metal-deficient aggregates and diminished copper found in cells expressing SOD1 mutations that cause ALS // *Front Aging Neurosci*. 2014. Vol. 6:110. doi: 10.3389/fnagi.2014.00110
- 36.** Brady D.C., Crowe M.S., Turski M.L., et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis // *Nature*. 2014. Vol. 509, N 7501. P. 492–496. doi: 10.1038/nature13180
- 37.** Brady D.C., Crowe M.S., Greenberg D.N., Counter C.M. Copper chelation inhibits BRAF^{V600E}-driven melanomagenesis and counters resistance to BRAF^{V600E} and MEK1/2 inhibitors // *Cancer Res*. 2017. Vol. 77, N 22. P. 6240–6252. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1190
- 38.** Brancaccio D., Gallo A., Piccioli M., et al. [4Fe-4S] Cluster assembly in mitochondria and its impairment by copper // *J Am Chem Soc*. 2017. Vol. 139, N 2. P. 719–730. doi: 10.1021/jacs.6b09567
- 39.** Brem S., Tsanaclis A.M., Zagzag D. Anticopper treatment inhibits pseudopodial protrusion and the invasive spread of 9L gliosarcoma cells in the rat brain // *Neurosurgery*. 1990. Vol. 26, N 3. P. 391–396. doi: 10.1097/00006123-199003000-00003
- 40.** Brem S.S., Zagzag D., Tsanaclis A.M., et al. Inhibition of angiogenesis and tumor growth in the brain. Suppression of endothelial cell turnover by penicillamine and the depletion of copper, an angiogenic cofactor // *Am J Pathol*. 1990. Vol. 137, N 5. P. 1121–1142.
- 41.** Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T., et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a doubleblind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease // *Arch Neurol*. 2006. Vol. 63, N 4. P. 521–527. doi: 10.1001/archneur.63.4.521
- 42.** Brewer G.J., Askari F., Dick R.B., et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine // *Transl Res*. 2009. Vol. 154, N 2. P. 70–77. doi: 10.1016/j.trsl.2009.05.002
- 43.** Byers P.H., Siegel R.C., Holbrook K.A., et al. X-linked cutis laxa: defective cross-link formation in collagen due to decreased lysyl oxidase activity // *N Engl J Med*. 1980. Vol. 303, N 2. P. 61–65. doi: 10.1056/NEJM198007103030201
- 44.** Bucossi S., Ventriglia M., Panetta V., et al. Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies // *J Alzheimers Dis*. 2011. Vol. 24, N 1. P. 175–185. doi: 10.3233/JAD-2010-101473
- 45.** Bush A.I. Drug development based on the metals hypothesis of Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2008. Vol. 15, N 2. P. 223–240. doi: 10.3233/jad-2008-15208
- 46.** Cao S., Wang Q., Sun Z., et al. Role of cuproptosis in understanding diseases // *Hum Cell*. 2023. Vol. 36, N 4. P. 1244–1252. doi: 10.1007/s13577-023-00914-6
- 47.** Cheignon C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot D., et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease // *Redox Biol*. 2018. Vol. 14. P. 450–464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014
- 48.** Chen D., Cui Q.C., Yang H., et al. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66, N 21. P. 10425–10433. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2126
- 49.** Chen J., Li X., Ge C., et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease // *Cell Death Differ*. 2022. Vol. 29, N 3. P. 467–480. doi: 10.1038/s41418-022-00941-0
- 50.** Chen Q.Y., Wu P., Wen T., et al. Association of cerebral spinal fluid copper imbalance in amyotrophic lateral sclerosis // *Front Aging Neurosci*. 2022. Vol. 14. P. 970711. doi: 10.3389/fnagi.2022.970711
- 51.** Chen X., Cai Q., Liang R., et al. Copper homeostasis and copper induced cell pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies // *Cell Death Dis*. 2023. Vol. 14, N 2. P. 105. doi: 10.1038/s41419-023-05639-w
- 52.** Cherny R.A., Atwood C.S., Xilinas M.E., et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice // *Neuron*. 2001. Vol. 30, N 3. P. 665–676. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00317-8
- 53.** Cherny R.A., Ayton S., Finkelstein D.I., et al. PBT2 reduces toxicity in a C. elegans model of polyQ aggregation and extends lifespan, reduces striatal atrophy and improves motor performance in the R6/2 mouse model of huntington's disease // *J Huntingtons Dis*. 2012. Vol. 1, N 2. P. 211–219. doi: 10.3233/JHD-120029
- 54.** Christgen S., Tweedell R.E., Kanneganti T.D. Programming inflammatory cell death for therapy // *Pharmacol Ther*. 2022. Vol. 232. P. 108010. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108010
- 55.** Ciavarella S., Milano A., Dammacco F., Silvestris F. Targeted therapies in cancer // *BioDrugs*. 2010. Vol. 24, N 2. P. 77–88. doi: 10.2165/11530830-000000000-00000 2010
- 56.** Cobine P.A., Pierrel F., Winge D.R. Copper trafficking to the mitochondrion and assembly of copper metalloenzymes // *Biochim Biophys Acta*. 2006. Vol. 1763, N 7. P. 759–772. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.03.002
- 57.** Cox C., Teknos T.N., Barrios M., et al. The role of copper suppression as an antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma // *Laryngoscope*. 2001. Vol. 111, N 4 Part 1. P. 696–701. doi: 10.1097/00005537-200104000-00024
- 58.** Cox T.R., Rumney R.M.H., Schoof E.M., et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase // *Nature*. 2015. Vol. 522, N 7554. P. 106–110. doi: 10.1038/nature14492
- 59.** Crouch P.J., Savva M.S., Hung L.W., et al. The Alzheimer's therapeutic PBT2 promotes amyloid-beta degradation and GSK3 phosphorylation via a metal chaperone activity // *J Neurochem*. 2011. Vol. 119, N 1. P. 220–230. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07402.x
- 60.** Crowe A., Jackaman C., Beddoes K.M., et al. Rapid copper acquisition by developing murine mesothelioma: decreasing bioavailable copper slows tumor growth, normalizes vessels and promotes T cell infiltration // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, N 8. P. e73684. doi: 10.1371/journal.pone.0073684
- 61.** Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P., et al. Wilson disease // *Nat Rev Dis Prim*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3
- 62.** Dancis A., Roman D.G., Anderson G.J., et al. Ferric reductase of *Saccharomyces cerevisiae*: molecular characterization, role in iron uptake, and transcriptional control by iron // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992. Vol. 89, N 9. P. 3869–3873. doi: 10.1073/pnas.89.9.3869
- 63.** Deng L., Meng T., Chen L., et al. The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery // *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5, N 1. P. 11. doi: 10.1038/s41392-020-0107-0
- 64.** Denoyer D., Masaldan S., La Fontaine S., Cater M.A. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer' // *Metallomics*. 2015. Vol. 7, N 11. P. 1459–1476. doi: 10.1039/c5mt00149h

65. Denoyer D., Pearson H.B., Clatworthy S.A.S., et al. Copper as a target for prostate cancer therapeutics: copperionophore pharmacology and altering systemic copper distribution // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, N 24. P. 37064–37080. doi: 10.18632/oncotarget.9245
66. Dexter D.T., Carayon A., Jaroy-Agid F., et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia // *Brain*. 1991. Vol. 114, N Part 4. P. 1953–1975. doi: 10.1093/brain/114.4.1953
67. Diez M., Arroyo M., Cerdan F.J., et al. Serum and tissue trace metal levels in lung cancer // *Oncology*. 1989. Vol. 46, N 4. P. 230–234. doi: 10.1159/000226722
68. DiFiglia M., Sapp E., Chase K.O., et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain // *Science*. 1997. Vol. 277, N 5334. P. 1990–1993. doi: 10.1126/science.277.5334.1990
69. DiNicolantonio J.J., Mangan D., O'Keefe J.H. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease // *Open Heart*. 2018. Vol. 5, N 2. P. e000784. doi: 10.1136/openhrt-2018-000784
70. Doll S., Freitas S., Shah R., et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor // *Nature*. 2019. Vol. 575. P. 693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0
71. Donate F., Juarez J.C., Burnett M.E., et al. Identification of biomarkers for the antiangiogenic and antitumour activity of the superoxide dismutase 1 (SOD1) inhibitor tetrathiomolybdate (ATN-224) // *Br J Cancer*. 2008. Vol. 98, N 4. P. 776–783. doi: 10.1038/sj.bjc.6604226
72. Du X., Zhang Y., Wang Z., et al. Inhibitory act of selenoprotein P on Cu(+)/Cu(2+)-induced tau aggregation and neurotoxicity // *Inorg Chem*. 2014. Vol. 53, N 20. P. 11221–11230. doi: 10.1021/ic501788v
73. Dusek P., Litwin T., Czlonkowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations // *Neurol Clin*. 2015. Vol. 33, N 1. P. 175–204. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.006
74. Elchuri S., Oberley T.D., Qi W., et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life // *Oncogene*. 2005. Vol. 24, N 3. P. 367–380. doi: 10.1038/sj.onc.1208207
75. Elsherif L., Wang L., Saari J.T., Kang Y.J. Regression of dietary copper restriction-induced cardiomyopathy by copper repletion in mice // *J Nutr*. 2004. Vol. 134, N 4. P. 855–860. doi: 10.1093/jn/134.4.855
76. Elsasser S., Finley D. Delivery of ubiquitinated substrates to protein-unfolding machines // *Nat Cell Biol*. 2005. Vol. 7, N 8. P. 742–749. doi: 10.1038/ncb0805-742
77. Enge T.G., Ecroyd H., Jolley D.F., et al. Longitudinal assessment of metal concentrations and copper isotope ratios in the G93A SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // *Metallomics*. 2017. Vol. 9, N 2. P. 161–174. doi: 10.1039/c6mt00270f
78. Erler J.T., Bennewith K.L., Cox T.R., et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche // *Cancer Cell*. 2009. Vol. 15, N 1. P. 35–44. doi: 10.1016/j.ccr.2008.11.012
79. Eskici G., Axelsen P.H. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Biochemistry*. 2012. Vol. 51, N 32. P. 6289–6311. doi: 10.1021/bi3006169
80. Factor S.M., Cho S., Sternlieb I., et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases // *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982. Vol. 397, N 3. P. 301–311. doi: 10.1007/BF00496571
81. Fang X., Cai Z., Wang H., et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis // *Circ Res*. 2020. Vol. 127, N 4. P. 486–501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316509
82. Fang X., Ardehali H., Min J., Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease // *Nat Rev Cardiol*. 2022. Vol. 1. P. 7–23. doi: 10.1038/s41569-022-00735-4
83. Fang X., Wang H., Han D., et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy // *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2019. Vol. 116, N 7. P. 2672–2680. doi: 10.1073/pnas.1821022116
84. Faux N.G., Ritchie C.W., Gunn A., et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: additional phase II analyses // *J Alzheimers Dis*. 2010. Vol. 20, N 2. P. 509–516. doi: 10.3233/JAD-2010-1390
85. Feng W., Ye F., Xue W., et al. Copper regulation of hypoxia-inducible factor-1 activity // *Mol Pharmacol*. 2009. Vol. 75, N 1. P. 174–182. doi: 10.1124/mol.108.051516
86. Feng J.F., Lu L., Zeng P., et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients // *Int J Clin Oncol*. 2012. Vol. 17, N 6. P. 575–583. doi: 10.1007/s10147-011-0327-y
87. Festa R.A., Thiele D.J. Copper: an essential metal in biology // *Curr Biol*. 2011. Vol. 21, N 21. P. R877–R883. doi: 10.1016/j.cub.2011.09.040
88. Ford E.S. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults // *Am J Epidemiol*. 2000. Vol. 151, N 12. P. 1182–1188. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010168
89. Fox J.H., Kama J.A., Lieberman G., et al. Mechanisms of copper ion mediated Huntington's disease progression // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 2, N 3. P. e334. doi: 10.1371/journal.pone.0000334
90. Freisinger P., Horvath R., Macmillan C., et al. Reversion of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with deficiency of the mitochondrial copper binding protein Sco2: is there a potential effect of copper? // *J Inher Metab Dis*. 2004. Vol. 27, N 1. P. 67–79. doi: 10.1023/B:BOLI.0000016614.47380.2f
91. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 // *Cell Death Different*. 2018. Vol. 25, N 3. P. 486–541. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.021
92. Gao F., Yuan Y., Ding Y., et al. DLAT as a cuproptosis promoter and a molecular target of elesclomol in hepatocellular carcinoma // *Curr Med Sci*. 2023. Vol. 43, N 3. P. 526–538. doi: 10.1007/s11596-023-2755-0
93. Garcia-Santamarina S., Uzarska M.A., Festa R.A., et al. *Cryptococcus neoformans* iron-sulfur protein biogenesis machinery is a novel layer of protection against Cu stress // *mBio*. 2017. Vol. 8, N 5. P. e01742–17. doi: 10.1128/mBio.01742-17
94. Georgatsou E., Mavrogiannis L.A., Fragiadakis G.S., Alexandraki D. The yeast Fre1p/Fre2p cupric reductases facilitate copper uptake and are regulated by the copper-modulated Mac1p activator // *J Biol Chem*. 1997. Vol. 272, N 21. P. 13786–13792. doi: 10.1074/jbc.272.21.13786
95. George D.H., Casey R.E. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report // *Pediatr Dev Pathol*. 2001. Vol. 4, N 3. P. 281–288. doi: 10.1007/s100240010142
96. Gralla E.B., Valentine J.S. Null mutants of *Saccharomyces cerevisiae* Cu, Zn superoxide dismutase: characterization and spontaneous mutation rates // *J Bacteriol*. 1991. Vol. 173, N 18. P. 5918–5920. doi: 10.1128/jb.173.18.5918-5920.1991

97. Gromadzka G., Tarnacka B., Flaga A., Adamczyk A. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases Therapeutic Implications // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 23. P. 9259. doi: 10.3390/ijms21239259
98. Gu M., Cooper J.M., Butler P., et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease // *Lancet.* 2000. Vol. 356, N 9228. P. 469–474. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02556-3
99. Gupta S.K., Shukla V.K., Vaidya M.P., et al. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer // *J Surg Oncol.* 1993. Vol. 52, N 3. P. 172–175. doi: 10.1002/jso.2930520311
100. Gupte A., Mumper R.J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment // *Cancer Treat Rev.* 2009. Vol. 35, N 1. P. 32–46. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.07.004
101. Guziar N., Wieckowska A., Panek D., Malawska B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease // *Curr Med Chem.* 2015. Vol. 22, N 3. P. 373–404. doi: 10.2174/0929867321666141106122628
102. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? // *J Neurochem.* 2006. Vol. 97, N 6. P. 1634–1658. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x
103. Hamza I., Prohaska J., Gitlin J.D. Essential role for Atox1 in the coppermediated intracellular trafficking of the Menkes ATPase // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003. Vol. 100, N 3. P. 1215–1220. doi: 10.1073/pnas.0336230100
104. Hands S.L., Mason R., Sajjad M.U., et al. Metallothioneins and copper metabolism are candidate therapeutic targets in Huntington's disease // *Biochem Soc Trans.* 2010. Vol. 38, N 2. P. 552–558. doi: 10.1042/BST0380552
105. Harms L., Meierkord H., Timm G., et al. Decreased n-acetyl-aspartate/choline ratio and increased lactate in the frontal lobe of patients with Huntington's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997. Vol. 62, N 1. P. 27–30. doi: 10.1136/jnnp.62.1.27
106. Heaton D.N., George G.N., Garrison G., Winge D.R. The mitochondrial copper metallochaperone Cox17 exists as an oligomeric, polycopper complex // *Biochemistry.* 2001. Vol. 40, N 3. P. 743–751. doi: 10.1021/bi002315x
107. Hicks J.D., Domsante A., Pierson T.M., et al. Increased frequency of congenital heart defects in Menkes disease // *Clin Dysmorphol.* 2012. Vol. 21, N 2. P. 59–63. doi: 10.1097/MCD.0b013e32834ea52b
108. Hilton J.B., Merser S.U., Lim N.K.H., et al. Cu(II)(atxm) improves the neurological phenotype and survival of SOD1(G93A) mice and selectively increases enzymatically active SOD1 in the spinal cord // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 42292. doi: 10.1038/srep42292
109. Hottinger A.F., Fine E.G., Gurney M.E., et al. The copper chelator D-penicillamine delays onset of disease and extends survival in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis // *Eur J Neurosci.* 1997. Vol. 9, N 7. P. 1548–1551. doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01511.x
110. Hornig Y.C., Cobine P.A., Maxfield A.B., et al. Specificcopper transfer from the Cox17 metallochaperone to both Sco1 and Cox11 in the assembly of yeast cytochrome C oxidase // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 34. P. 35334–35340. doi: 10.1074/jbc.M404747200
111. Huang J., Campian J.L., Gujar A.D., et al. A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy // *J Neurooncol.* 2016. Vol. 128, N 2. P. 259–266. doi: 10.1007/s11060-016-2104-2
112. Huster D. Structural and metabolic changes in Atp7b-/- mouse liver and potential for new interventions in Wilson's disease // *Ann NY Acad Sci.* 2014. Vol. 1315. P. 37–44. doi: 10.1111/nyas.12337
113. Jakola A.S., Werlenius K., Mudaisi M., et al. Disulfiram repurposing combined with nutritional copper supplement as add-on to chemotherapy in recurrent glioblastoma (DIRECT. P. Study protocol for a randomized controlled trial // *F1000Res.* 2018. Vol. 7. P. 1797. doi: 10.12688/f1000research.16786.1
114. Jaksch M., Ogilvie I., Yao J., et al. Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency // *Hum Mol Genet.* 2000. Vol. 9, N 5. P. 795–801. doi: 10.1093/hmg/9.5.795
115. James S.A., Churces Q.I., de Jonge M.D., et al. Iron, copper, and zinc concentration in A beta plaques in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease correlates with metal levels in the surrounding neuropil // *ACS Chem Neurosci.* 2017. Vol. 8, N 3. P. 629–637. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00362
116. Jenagaratnam L., McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. Vol. 25, N 1. P. CD005380. doi: 10.1002/14651858.CD005380.pub2
117. Ji M.B., Arbel M., Zhang L., et al. Label-free imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease with stimulated Raman scattering microscopy // *Sci Adv.* 2018. Vol. 4, N 11. P. eaat7715. doi: 10.1126/sciadv.aat7715
118. Jiang Y., Huo Z., Qi X., et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes // *Nanomedicine (Lond).* 2022. Vol. 17, N 5. P. 303–324. doi: 10.2217/nnm-2021-0374
119. Ishida S., Andreux P., Poitry-Yamate C., et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013. Vol. 110, N 48. P. 19507–19512. doi: 10.1073/pnas.1318431110
120. Itoh S., Kim H.W., Nakagawa O., et al. Novel role of antioxidant-1 (Atox1) as a copper-dependent transcription factor involved in cell proliferation // *J Biol Chem.* 2008. Vol. 283, N 14. P. 9157–9167. doi: 10.1074/jbc.M709463200
121. Kaler S.G., Gahl W.A., Berry S.A., et al. Predictive value of plasma catecholamine levels in neonatal detection of Menkes disease // *J Inher Metab Dis.* 1993. Vol. 16, N 5. P. 907–908. doi: 10.1007/BF00714295
122. Kaler S.G., Holmes C.S., Goldstein D.S., et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358, N 6. P. 605–614. doi: 10.1056/NEJMoa070613
123. Kaler S.G. Neurodevelopment and brain growth in classic Menkes disease is influenced by age and symptomatology at initiation of copper treatment // *J Trace Elem Med Biol.* 2014. Vol. 28, N 4. P. 427–430. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.008
124. Kang Y.J., Wu H., Saari J.T. Alterations in hypertrophic gene expression by dietary copper restriction in mouse heart // *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000. Vol. 223. P. 282–287. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22340.x
125. Kang X., Jadhav S., Annaji M., et al. Advancing cancer therapy with copper/disulfiram nanomedicines and drug delivery systems // *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15, N 6. P. 1567. doi: 10.3390/pharmaceutics15061567
126. Kasischke K.A., Vishwasrao H.D., Fisher P.J., et al. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis // *Science.* 2004. Vol. 305, N 5680. P. 99–103. doi: 10.1126/science.1096485

127. Ke D., Zhang Z., Liu J., et al. Ferroptosis, necroptosis and cuproptosis: Novel forms of regulated cell death in diabetic cardiomyopathy // *Front Cardiovasc Med.* 2023. Vol. 10:1135723. doi: 10.3389/fcvm.2023.1135723
128. Kim B.E., Turski M.L., Nose Y., et al. Cardiac copper deficiency activates a systemic signaling mechanism that communicates with the copper acquisition and storage organs // *Cell Metab.* 2010. Vol. 11, N 5. P. 353–363. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.003
129. Kim J.H., Lee B.H., Kim Y.M., et al. Novel mutations and clinical outcomes of copper-histidine therapy in Menkes disease patients // *Metab Brain Dis.* 2015. Vol. 30, N 1. P. 75–81. doi: 10.1007/s11011-014-9569-5
130. Kim K.K., Abelman S., Yano N., et al. Tetrathiomolybdate inhibits mitochondrial complex IV and mediates degradation of hypoxia-inducible factor-1 α in cancer cells // *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. P. 14296. doi: 10.1038/srep14296
131. Kirshner J.R., He S., Balasubramanyam V., et al. Elesclomol induces cancer cell apoptosis through oxidative stress // *Mol Cancer Ther.* 2008. Vol. 7, N 8. P. 2319–2327. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0298
132. Kitazawa M., Hsu H.W., Medeiros R. Copper exposure perturbs brain inflammatory responses and impairs clearance of amyloid-beta // *Toxicol Sci.* 2016. Vol. 152, N 1. P. 194–204. doi: 10.1093/toxsci/kfw081
133. Kohno T., Urao N., Ashino T., et al. Novel role of copper transport protein antioxidant-1 in neointimal formation after vascular injury // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013. Vol. 33, N 4. P. 805–813. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300862
134. Kok F.J., Van Duijn C.M., Hofman A., et al. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease // *Am J Epidemiol.* 1988. Vol. 128, N 2. P. 352–359. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114975
135. Kong R., Sun G. Targeting copper metabolism: a promising strategy for cancer treatment // *Front Pharmacol.* 2023. Vol. 14. P. 1203447. doi: 10.3389/fphar.2023.1203447
136. Kopeina G.S., Zhivotovsky B. Programmed cell death: Past, present and future // *Biochem Biophys Res Commun.* 2022. Vol. 633. P. 55–58. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.09.022
137. Kumari N., Choi S.H. Tumor-associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoimmunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):68. doi: 10.1186/s13046-022-02272-x
138. Kuo Y.M., Gybina A.A., Pyatskowitz J.W., et al. Copper transport protein (Ctr1) levels in mice are tissue specific and dependent on copper status // *J Nutr.* 2006. Vol. 136, N 1. P. 21–26. doi: 10.1093/jn/136.1.21
139. La Fontaine S., Ackland M.L., Mercer J.F. Mammalian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: emerging roles // *Int J Biochem Cell Biol.* 2010. Vol. 42, N 2. P. 206–209. doi: 10.1016/j.biocel.2009.11.007
140. La Fontaine S., Mercer J.F. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis // *Arch Biochem Biophys.* 2007. Vol. 463, N 2. P. 149–167. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.021
141. Lang M., Fan Q., Wang L., et al. Inhibition of human high-affinity copper importer Ctr1 orthologous in the nervous system of *Drosophila* ameliorates A β 42-induced Alzheimer's disease-like symptoms // *Neurobiol Aging.* 2013. Vol. 34, N 11. P. 2604–2612. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.029
142. Lannfelt L., Blennow K., Zetterberg H., et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A β as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7, N 9. P. 779–786. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70167-4
143. Leary S.C., Kaufman B.A., Pellicchia G., et al. Human SCO1 and SCO2 have independent, cooperative functions in copper delivery to cytochrome c oxidase // *Hum Mol Genet.* 2004. Vol. 13, N 17. P. 1839–1848. doi: 10.1093/hmg/ddh197
144. Lee J., Petris M.J., Thiele D.J. Characterization of mouse embryonic cells deficient in the ctr1 high affinity copper transporter. Identification of a Ctr1-independent copper transport system // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 43. P. 40253–40259. doi: 10.1074/jbc.M208002200
145. Lei P., Ayton S., Bush A.I. The essential elements of Alzheimer's disease // *J Biol Chem.* 2021. Vol. 296:100105. doi: 10.1074/jbc.REV120.008207
146. Lelie H.L., Liba A., Bourassa M.W., et al. Copper and zinc metalation status of copper-zinc superoxide dismutase from amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice // *J Biol Chem.* 2011. Vol. 286, N 4. P. 2795–2806. doi: 10.1074/jbc.M110.186999
147. Lener M.R., Scott R.J., Wiechowska-Kozłowska A., et al. Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer // *Cancer Res Treat.* 2016. Vol. 48, N 3. P. 1056–1064. doi: 10.4143/crt.2015.282
148. Li D.D., Zhang W., Wang Z.Y., Zhao P. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of case-control studies // *Front Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. P. 300. doi: 10.3389/fnagi.2017.00300
149. Liang Z.D., Tsai W.D., Lee M.Y., et al. Specificity protein 1 (sp1) oscillation is involved in copper homeostasis maintenance by regulating human high-affinity copper transporter 1 expression // *Mol Pharmacol.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 155–464. doi: 10.1124/mol.111.076422
150. Linz R., Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins // *J Bioenerg Biomembr.* 2007. Vol. 39, N 5–6. P. 403–407. doi: 10.1007/s10863-007-9101-2
151. Liu N., Lo L.S., Askary S.H., et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability // *J Nutr Biochem.* 2007. Vol. 18, N 9. P. 597–608. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.005
152. Liu P., Brown S., Goktug T., et al. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells // *Br J Cancer.* 2012. Vol. 107, N 9. P. 1488–1497. doi: 10.1038/bjc.2012.442
153. Liu P., Kumar J.S., Brown S., et al. Disulfiram targets cancer stem-like cells and reverses resistance and cross-resistance in acquired paclitaxel-resistant triple-negative breast cancer cells // *Br J Cancer.* 2013. Vol. 109, N 7. P. 1876–1885. doi: 10.1038/bjc.2013.534
154. Lonial S., Mitsiades C.S., Richardson P.G. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma // *Clin Cancer Res.* 2011. Vol. 17, N 6. P. 1264–1277. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1805
155. Lun X., Wells C., Grinshtein N., et al. Disulfiram when combined with copper enhances the therapeutic effects of temozolomide for the treatment of glioblastoma // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, N 15. P. 3860–3875. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1798
156. Luoqian J., Yang W., Ding X., et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis // *Cell Mol Immunol.* 2022. Vol. 19, N 8. P. 913–924. doi: 10.1038/s41423-022-00883-0
157. Lutsenko S., Barnes N.L., Bartee M.Y., Dmitriev O.Y. Function and regulation of human copper-transporting ATPases // *Physiol Rev.* 2007. Vol. 87, N 3. P. 1011–1046. doi: 10.1152/physrev.00004.2006

- 158.** Lutsenko S., Bhattacharjee A., Hubbard A.L. Copper handling machinery of the brain // *Metallomics*. 2010. Vol. 2, N 9. P. 596–608. doi: 10.1039/c0mt00006j
- 159.** Lutsenko S. Copper trafficking to the secretory pathway // *Metallomics*. 2016. Vol. 8, N 9. P. 840–852. doi: 10.1039/c6mt00176a
- 160.** Lucena-Valera A., Ruz-Zafra P., Ampuero J. Wilson disease: overview // *Med Clin (Barc)*. 2023. Vol. 160, N 6. P. 261–267. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.016
- 161.** Lynch S.M., Colon W. Dominant role of copper in the kinetic stability of Cu/Zn superoxide dismutase // *Biochem Biophys Res Commun*. 2006. Vol. 340, N 2. P. 457–461. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.024
- 162.** Mammoto T., Jiang A., Jiang E., et al. Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme progression // *Am J Pathol*. 2013. Vol. 183, N 4. P. 1293–1305. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.026
- 163.** Michniewicz F., Saletta F., Rouaen J.R.C., et al. Copper: An intracellular achilles' heel allowing the targeting of epigenetics, kinase pathways, and cell metabolism in cancer therapeutics // *Chem Med Chem*. 2021. Vol. 16, N 15. P. 2315–29. doi: 10.1002/cmdc.202100172
- 164.** Maffia M., Greco M., Rizzo F., et al. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases // *Acta Physiologica*. 2019. Vol. 227:58–58.
- 165.** Mayr J.A., Feichtinger R.G., Tort F., et al. Lipoic acid biosynthesis defects // *J Inher Metab Dis*. 2014. Vol. 37, N 4. P. 553–563. doi: 10.1007/s10545-014-9705-8
- 166.** Margalioth E.J., Schenker J.G., Chevion M. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues // *Cancer*. 1983. Vol. 52, N 5. P. 868–872. doi: 10.1002/1097-0142(19830901)52:5<868::aid-cnrc2820520521>3.0.co;2-k
- 167.** Maung M.T., Carlson A., Olea-Flores M., et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies // *FASEB J*. 2021. Vol. 35, N 9. P. e21810. doi: 10.1096/fj.202100273RR
- 168.** McAuslan B.R., Reilly W. Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions // *Exp Cell Res*. 1980. Vol. 130, N 1. P. 147–157. doi: 10.1016/0014-4827(80)90051-8
- 169.** Medeiros D.M., Wildman R.E. Newer findings on a unified perspective of copper restriction and cardiomyopathy // *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997. Vol. 215, N 4. P. 299–313. doi: 10.3181/00379727-215-44141
- 170.** Misra A.K., Biswas A., Ganguly G., et al. Arthropathic presentation of Wilson's disease // *J Assoc Physicians India*. 2004. Vol. 52. P. 246–248.
- 171.** Moller L.B., Mogensen M., Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype–phenotype correlation // *Biochimie*. 2009. Vol. 91, N 10. P. 1273–1277. doi: 10.1016/j.biochi.2009.05.011
- 172.** Moriguchi M., Nakajima T., Kimura H., et al. The copper chelator trientine has an antiangiogenic effect against hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of interleukin-8 production // *Int J Cancer*. 2002. Vol. 102, N 5. P. 445–452. doi: 10.1002/ijc.10740
- 173.** Moriya M., Ho Yi-H., Grana A., et al. Copper is taken up efficiently from albumin and alpha2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008. Vol. 295, N 3. P. C708–C721. doi: 10.1152/ajpcell.00029.2008
- 174.** Nagai M., Vo N.H., Ogawa L.S., et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells // *Free Radic Biol Med*. 2012. Vol. 52, N 10. P. 2142–2150. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.017
- 175.** Nandi D., Tahiliani P., Kumar A., Chandu D. The ubiquitin-proteasome system // *J Biosci*. 2006. Vol. 31, N 1. P. 137–155. doi: 10.1007/BF02705243
- 176.** Nayak S.B., Bhat V.R., Upadhyay D., Udupa S.L. Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients // *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003. Vol. 47, N 1. P. 108–110.
- 177.** Nikseresht S., Hilton J.B.W., Kysenius K., et al. Copper-atism as a treatment for ALS: support from mutant sod1 models and beyond // *Life (Basel)*. 2020. Vol. 10, N 11. P. 271. doi: 10.3390/life10110271
- 178.** Noda Y., Asada M., Kubota M., et al. Copper enhances APP dimerization and promotes Abeta production // *Neurosci Lett*. 2013. Vol. 547. P. 10–15. doi: 10.1016/j.neulet.2013.04.057
- 179.** Nose Y., Kim B.E., Thiele D.J. Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function // *Cell Metab*. 2006. Vol. 4, N 3. P. 235–244. doi: 10.1016/j.cmet.2006.08.009
- 180.** Nytltova E., Dietz J.V., Seravalli J., et al. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 3615. doi: 10.1038/s41467-022-31413-1
- 181.** O'Day S.J., Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., et al. Final results of phase III symmetry study: randomized, doubleblind trial of elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone as treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma // *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31, N 9. P. 1211–1218. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5585
- 182.** Ojha R., Prasad A.N. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do // *J Multidiscip Healthc*. 2016. Vol. 9. P. 371–385. doi: 10.2147/JMDH.S93454
- 183.** Ohgami R.S., Campagna D.R., McDonald A., Fleming M.D. The Steap proteins are metallo-reductases // *Blood*. 2006. Vol. 108, N 4. P. 1388–1394. doi: 10.1182/blood-2006-02-003681
- 184.** Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 42. P. 38388–38393. doi: 10.1074/jbc.M105395200
- 185.** Osawa T., Ohga N., Akiyama K., et al. Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis // *Br J Cancer*. 2013. Vol. 109, N 8. P. 2237–2247. doi: 10.1038/bjc.2013.535
- 186.** Palmgren M.G., Nissen P. P-type ATPases // *Annu Rev Biophys*. 2011. Vol. 40. P. 243–266. doi: 10.1146/annurev.biophys.093008.131331
- 187.** Pan Q., Bao L.W., Merajver S.D. Tetrathiomolybdate inhibits angiogenesis and metastasis through suppression of the NF- κ B signaling cascade // *Mol Cancer Res*. 2003. Vol. 1, N 10. P. 701–706.
- 188.** Pan Q., Rosenthal D.T., Bao L., et al. Antiangiogenic tetrathiomolybdate protects against Her2/neu-induced breast carcinoma by hypoplastic remodeling of the mammary gland // *Clin Cancer Res*. 2009. Vol. 15, N 23. P. 7441–7446. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1361
- 189.** Pan Q., Kleer C.G., van Golen K.L., et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62, N 17. P. 4854–4859.
- 190.** Pamp K., Bramey T., Kirsch M., et al. NAD(H) enhances the Cu(II)-mediated inactivation of lactate dehydrogenase by increasing the accessibility of sulfhydryl groups // *Free Radic Res*. 2005. Vol. 39, N 1. P. 31–40. doi: 10.1080/10715760400023671
- 191.** Park W., Wei S., Kim B.S., et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review // *Exper Mol Med*. 2023. Vol. 55, N 8. P. 1573–1594. doi: 10.1038/s12276-023-01078-x
- 192.** Patterson B.D., Foley P.F., Ueno H., et al. Class II mal-occlusion correction with Invisalign: Is it possible? // *Am J*

- Orthod Dentofacial Orthop. 2021. Vol. 159, N 1. P. e41–e48. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.08.016
- 193.** Pavithra V., Sathisha T.G., Kasturi K., et al. Serum levels of metal ions in female patients with breast cancer // *J Clin Diagn Res*. 2015. Vol. 9, N 1. P. BC25–c27. doi: 10.7860/JCDR/2015/116275476
- 194.** Peng J., Wang P., Chen H., et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications // *Pharmaceutical (Basel)*. 2023. Vol. 16, N 2. P. 234. doi: 10.3390/ph16020234
- 195.** Poujois A., Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018. Vol. 42, N 6. P. 512–520. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
- 196.** Pratt A.J., Sin D., Merts G.E., et al. Aggregation propensities of superoxide dismutase G93 hotspot mutants mirror ALS clinical phenotypes // *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2014. Vol. 111, N 43. P. E4568–E4576. doi: 10.1073/pnas.1308531111
- 197.** Prohaska J.R., Geissler J., Brokate B., Broderius M. Copper, zinc-superoxide dismutase protein but not mRNA is lower in copper-deficient mice and mice lacking the copper chaperone for superoxide dismutase // *Exp Biol Med. (Maywood)*. 2003. Vol. 228, N 8. P. 959–966. doi: 10.1177/153537020322800812
- 198.** Prohaska J.R. Role of copper transporters in copper homeostasis // *Am J Clin Nutr*. 2008. Vol. 88, N 3. P. 826S–829S. doi: 10.1093/ajcn/88.3.826S
- 199.** Prudovsky I., Bagala C., Tarantini F., et al. The intracellular translocation of the components of the fibroblast growth factor 1 release complex precedes their assembly prior to export // *J Cell Biol*. 2002. Vol. 158, N 2. P. 201–208. doi: 10.1083/jcb.200203084
- 200.** Przybylowski A., Cromadzka G., Chabik G., et al. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease // *Funct Neurol*. 2014. Vol. 29, N 1. P. 23–29.
- 201.** Pufahl R.A., Singer C.P., Peariso K.L., et al. Metal ion chaperone function of the soluble Cu(I) receptor Atx1 // *Science*. 1997. Vol. 278, N 5339. P. 853–856. doi: 10.1126/science.278.5339.853
- 202.** Puig S., Thiele D.J. Molecular mechanisms of copper uptake and distribution // *Curr Opin Chem Biol*. 2002. Vol. 6, N 2. P. 171–180. doi: 10.1016/s1367-5931(02)00298-3
- 203.** Qiu L., Ding X., Zhang Z., Kang Y.J. Copper is required for cobalt-induced transcriptional activity of hypoxia-inducible factor-1 // *J Pharmacol Exp Ther*. 2012. Vol. 342, N 2. P. 561–567. doi: 10.1124/jpet.112.194662
- 204.** Qin Z., Itoh S., Jeney V., et al. Essential role for the Menkes ATPase in activation of extracellular superoxide dismutase: implication for vascular oxidative stress // *FASEB J*. 2006. Vol. 20, N 2. P. 334–336. doi: 10.1096/fj.05-4564fje
- 205.** Ramos D., Mar D., Ishida M., et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by Mammalian cells // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, N 3. P. e0149516. doi: 10.1371/journal.pone.0149516
- 206.** Raju K.S., Alessandri G., Ziche M., Gullino P.M. Ceruloplasmin, copper ions, and angiogenesis // *J Natl Cancer Inst*. 1982. Vol. 69, N 5. P. 1183–1188.
- 207.** Redman B.G., Esper P., Pan Q., et al. Phase II trial of tetrathiomolybdate in patients with advanced kidney cancer // *Clin Cancer Res*. 2003. Vol. 9, N 5. P. 1666–1672.
- 208.** Rezaei A., Khanamani Falahati-Pour S., Mohammadzadeh F., et al. Effect of a copper (II) complex on the induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018. Vol. 19, N 10. P. 2877–2884. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2877
- 209.** Roberts B.R., Lim N.K.H., McAllum E.J., et al. Oral treatment with Cu(II)(atsm) increases mutant SOD1 in vivo but protects motor neurons and improves the phenotype of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // *J Neurosci*. 2014. Vol. 34, N 23. P. 8021–8031. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4196-13.2014
- 210.** Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis // *Nature*. 1993. Vol. 362, N 6415. P. 59–62. doi: 10.1038/362059a0
- 211.** Roos P.M., Vesterberg O., Syversen T., et al. Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Biol Trace Elem Res*. 2013. Vol. 151, N 2. P. 159–170. doi: 10.1007/s12011-012-9547-x
- 212.** Royce P.M., Camakaris J., Danks D.M. Reduced lysyl oxidase activity in skin fibroblasts from patients with Menkes' syndrome // *Biochem J*. 1980. Vol. 192, N 2. P. 579–586. doi: 10.1042/bj1920579
- 213.** clinicaltrials.gov [Internet]. Treatment continuation study for patients with ALS/MND Who completed study CMD-2019-001. 2020. Режим доступа: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313166> Дата обращения: 21.11.2024.
- 214.** Rowland E.A., Snowden C.K., Cristea I.M. Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease // *Curr Opin Chem Biol*. 2018. Vol. 42:76–85. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.11.003
- 215.** Russell K., Gillanders L.K., Orr D.W., Plank L.D. Dietary copper restriction in Wilson's disease // *Eur J Clin Nutr*. 2018. Vol. 72, N 3. P. 326–331. doi: 10.1038/s41430-017-0002-0
- 216.** Saleh S.A.K., Adly H.M., Abdelkhalig A.A., Nassir A.M. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients // *Curr Urol*. 2020. Vol. 14, N 1. P. 44–49. doi: 10.1159/000499261
- 217.** Sarkar B., Lingertat-Walsh K., Clarke J.T. Copper-histidine therapy for Menkes disease // *J Pediatr*. 1993. Vol. 123, N 5. P. 828–830. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80870-4
- 218.** Scheinberg I.H., Sternlieb I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis // *Am J Clin Nutr*. 1996. Vol. 63, N 5. P. 842s–845s. doi: 10.1093/ajcn/63.5.842
- 219.** Schilsky M.L., Czlonkowska A., Zuin M., et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE). P. a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 7, N 12. P. 1092–1102. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00270-9
- 220.** Schilsky M.L. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up // *Clin Liver Dis*. 2017. Vol. 21, N 4. P. 755–767. doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011
- 221.** Schimmer A.D. Clotrimazole - a novel copper-dependent and independent proteasome inhibitor // *Curr Cancer Drug Targets*. 2011. Vol. 11, N 3. P. 325–331. doi: 10.2174/156800911794519770
- 222.** Schuschke D.A., Saari J.T., Miller F.N. Leukocyte-endothelial adhesion is impaired in the cremaster muscle microcirculation of the copper-deficient rat // *Immunol Lett*. 2001. Vol. 76, N 2. P. 139–144. doi: 10.1016/S0165-2478(01)00171-7
- 223.** Shanbhag V., Jasmer-McDonald K., Zhu S., et al. ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116, N 14. P. 6836–6841. doi: 10.1073/pnas.1817473116
- 224.** Sharma K., Mittal D.K., Kesarwani R.C., et al. Diagnostic prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy // *Indian J Med Sci*. 1994. Vol. 48, N 10. P. 227–232.

- 225.** Sheline C.T., Choi D.W. Cu²⁺ toxicity inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo // *Ann Neurol*. 2004. Vol. 55, N 5. P. 645–653. doi: 10.1002/ana.20047
- 226.** Shen F., Cori W.S., Li J.L., et al. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis // *Biol Trace Elem Res*. 2015. Vol. 167, N 2. P. 225–235. doi: 10.1007/s12011-015-0304-9
- 227.** Shim H., Harris Z.L. Genetic defects in copper metabolism // *J Nutr*. 2003. Vol. 133, N 5 Suppl 1. P. 1527S–1531S. doi: 10.1093/jn/133.5.1527S
- 228.** Shimada K., Reznik E., Stokes M.E., et al. Copper-binding small molecule induces oxidative stress and cell-cycle arrest in glioblastoma-patient-derived cells // *Cell Chem Biol*. 2018. Vol. 25, N 5. P. 585–594e587. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.02.010
- 229.** Singh I., Sogare A.P., Coma M., et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid-beta homeostasis by altering its production and clearance // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. Vol. 110, N 36. P. 14771–14776. doi: 10.1073/pnas.1302212110
- 230.** Sinha S., Taly A.B., Ravishanker S., et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation // *Neuroradiology*. 2006. Vol. 48, N 9. P. 613–621. doi: 10.1007/s00234-006-0101-4
- 231.** Skrott Z., Mistrik M., Andersen K.K., et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4 // *Nature*. 2017. Vol. 552, N 7684. P. 194–199. doi: 10.1038/nature25016
- 232.** Smirnova J., Kabin E., Järving I., et al. Copper(II)-binding properties of de-coppering drugs for the treatment of Wilson disease. alpha-Lipoic acid as a potential anti-copper agent // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 1463. doi: 10.1038/s41598-018-19873-2
- 233.** Solmonson A., DeBerardinis R.J. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation // *J Biol Chem*. 2018. Vol. 293, N 20. P. 7522–7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259
- 234.** Son M., Pattaparthi K., Kawamata H., et al. Overexpression of CCS in G93A-SOD1 mice leads to accelerated neurological deficits with severe mitochondrial pathology // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104, N 14. P. 6072–6077. doi: 10.1073/pnas.0610923104
- 235.** Soon C.P.W., Donnelly P.S., Turner B.J., et al. Diacetylbis(N(4)-methylthiosemicarbazone) copper(II) (Cull(atm)) protects against peroxynitrite-induced nitrosative damage and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mouse model // *J Biol Chem*. 2011. Vol. 286, N 51. P. 44035–44044. doi: 10.1074/jbc.M111.274407
- 236.** Sozeri E., Feist D., Ruder H., Scharer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease // *Pediatr Nephrol*. 1997. Vol. 11, N 3. P. 307–311. doi: 10.1007/s004670050282
- 237.** Starkebaum G., Harlan J.M. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine // *J Clin Invest*. 1986. Vol. 77, N 4. P. 1370–1376. doi: 10.1172/JCI112442
- 238.** Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance // *J Biol Chem*. 1997. Vol. 272, N 34. P. 20963–20966. doi: 10.1074/jbc.272.34.20963
- 239.** Stockwell B.R., Angeli J.P.F., Bayir H., et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease // *Cell*. 2017. Vol. 171, N 2. P. 273–285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021
- 240.** Squitti R., Simonelli I., Ventriglia M., et al. Meta-analysis of serum non-ceruloplasmin copper in Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2014. Vol. 38, N 4. P. 809–822. doi: 10.3233/JAD-131247
- 241.** Squitti R., Lupoi D., Pasqualetti P., et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease // *Neurology*. 2002. Vol. 59, N 8. P. 1153–1161. doi: 10.1212/wnl.59.8.1153
- 242.** Sternlieb I., Quintana N., Vollenberg I., Schilsky M.L. An array of mitochondrial alterations in the hepatocytes of Long–Evans Cinnamon rats // *Hepatology*. 1995. Vol. 22, N 6. P. 1782–1787.
- 243.** Streltsov V.A., Titmus S.J., Epa V.C., et al. The structure of the amyloid-beta peptide high-affinity copper II binding site in Alzheimer disease // *Biophys J*. 2008. Vol. 95, N 7. P. 3447–3456. doi: 10.1529/biophysj.108.134429
- 244.** Sturtz L.A., Diekert K., Jensen L.T., et al. A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 41. P. 38084–38089. doi: 10.1074/jbc.M105296200
- 245.** Sturrock A., Leavitt B.R. The clinical and genetic features of Huntington disease // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010. Vol. 23, N 4. P. 243–259. doi: 10.1177/0891988710383573
- 246.** Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis // *Nat Rev Neurol*. 2014. Vol. 10, N 11. P. 661–670. doi: 10.1038/nrneurol.2014.184
- 247.** Szauder K.M., Cao T., Boyd C.D., Csiszar K. Lysyl oxidase in development, aging and pathologies of the skin // *Pathol Biol (Paris)*. 2005. Vol. 53, N 7. P. 448–456. doi: 10.1016/j.patbio.2004.12.033
- 248.** Tafuri F., Ronchi D., Magri F., et al. SOD1 misplacing and mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis // *Front Cell Neurosci*. 2015. Vol. 9. P. 336. doi: 10.3389/fncel.2015.00336
- 249.** Takahashi Y., Kako K., Kashiwabara S.I., et al. Mammalian copper chaperone Cox17p has an essential role in activation of cytochrome C oxidase and embryonic development // *Mol Cell Biol*. 2002. Vol. 22, N 21. P. 7614–7621. doi: 10.1128/MCB.22.21.7614-7621.2002
- 250.** Tallaksen-Greene S.J., Janiszewska A., Benton K., et al. Evaluation of tetrathiomolybdate in the R6/2 model of Huntington disease // *Neurosci Lett*. 2009. Vol. 452, N 1. P. 60–62. doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.040
- 251.** Tang X., Yan Z., Miao Y., et al. Copper in cancer: from limiting nutrient to therapeutic target // *Front Oncology*. 2023. Vol. 13. P. 1209156. doi: 10.3389/fonc.2023.1209456
- 252.** Thiele D.J. Integrating trace element metabolism from the cell to the whole organism // *J Nutr*. 2003. Vol. 133, N 5 Suppl 1. P. 1579S–1580S. doi: 10.1093/jn/133.5.1579S
- 253.** Theophanides T., Anastassopoulou J. Copper and carcinogenesis // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002. Vol. 42, N 1. P. 57–64. doi: 10.1016/S1040-8428(02)00007-0
- 254.** Tiwari A., Liba A., Sohn S.H., et al. Metal deficiency increases aberrant hydrophobicity of mutant superoxide dismutases that cause amyotrophic lateral sclerosis // *J Biol Chem*. 2009. Vol. 284, N 40. P. 27746–27758. doi: 10.1074/jbc.M109.043729
- 255.** Tokuda E., Ono S.I., Ishige K., et al. Ammonium tetrathiomolybdate delays onset, prolongs survival, and slows progression of disease in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis // *Exp Neurol*. 2008. Vol. 213, N 1. P. 122–128. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.05.011
- 256.** Tokuda E., Okawa E., Ono S. Dysregulation of intracellular copper trafficking pathway in a mouse model of mutant copper/zinc superoxide dismutase-linked familial amyotrophic lateral sclerosis // *J Neurochem*. 2009. Vol. 111, N 1. P. 181–191. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06310.x
- 257.** Tokuda E., Okawa E., Watanabe S., et al. Dysregulation of intracellular copper homeostasis is common to transgenic mice

- expressing human mutant superoxide dismutase-1s regardless of their copper-binding abilities // *Neurobiol Dis.* 2013. Vol. 54. P. 308–319. doi: 10.1016/j.nbd.2013.01.001
- 258.** Thrower J.S., Hoffman L., Rechsteiner M., Pickart C.M. Recognition of the polyubiquitin proteolytic signal // *EMBO J.* 2000. Vol. 19, N 1. P. 94–102. doi: 10.1093/emboj/19.1.94
- 259.** Tsang T., Posimo J.M., Gudiel A.A., et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma // *Nat Cell Biol.* 2020. Vol. 22, N 4. P. 412–424. doi: 10.1038/s41556-020-0481-4
- 260.** Tsvetkov P., Detappe A., Cai K., et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress // *Nat Chem Biol.* 2019. Vol. 15, N 7. P. 681–689. doi: 10.1038/s41589-019-0291-9
- 261.** Tsvetkov P.A., Coy S., Petrova B., et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins // *Science.* 2022. Vol. 375, N 6586. P. 1254–1261. doi: 10.1126/science.abf0529
- 262.** Tumlund J.R., Keyes W.R., Anderson H.L., Acord L.L. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ^{65}Cu // *Am J Clin Nutr.* 1989. Vol. 49, N 5. P. 870–878. doi: 10.1093/ajcn/49.5.870
- 263.** Tumer Z., Moller L.B. Menkes disease // *Eur J Hum Genet.* 2010. Vol. 18, N 5. P. 511–518. doi: 10.1038/ejhg.2009.187
- 264.** Turski M.L., Bredy D.S., Kim H.J., et al. A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling // *Mol Cell Biol.* 2012. Vol. 32, N 7. P. 1284–1295. doi: 10.1128/MCB.05722-11
- 265.** Vallieres C., Holland S.L., Avery S.V. Mitochondrial ferredoxin determines vulnerability of cells to copper excess // *Cell Chem Biol.* 2017. Vol. 24, N 10. P. 1228–1237.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.08.005
- 266.** Viola-Rhenals M., Patel K.R., James-Santamaria L., et al. Recent advances in Antabuse (Disulfiram). P. the importance of its metal-binding ability to its anticancer activity // *Curr Med Chem.* 2018. Vol. 25, N 4. P. 506–524. doi: 10.2174/0929867324666171023161121
- 267.** Voli F., Vali E., Lerra L., et al. Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion // *Cancer Res.* 2020. Vol. 80, N 19. P. 4129–4144. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0471
- 268.** Volker W., Unruh V., Dorszewski A., et al. Copper-induced inflammatory reactions of rat carotid arteries mimic restenosis/arteriosclerosis like neointima formation // *Atherosclerosis.* 1997. Vol. 130, N 1-2. P. 29–36. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06039-x
- 269.** Voss K., Harris C., Ralle H., et al. Modulation of tau phosphorylation by environmental copper // *Transl Neurodegener.* 2014. Vol. 3, N 1. P. 24. doi: 10.1186/2047-9158-3-24
- 270.** Walshe J.M. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease // *Am J Med.* 1956. Vol. 21, N 4. P. 487–495. doi: 10.1016/0002-9343(56)90066-3
- 271.** Wang D., Tian Z., Zhang P., et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease // *Biomed Pharmacotherapy.* 2023. Vol. 163. P. 4830. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114830
- 272.** Wang Y., Li W., Patel S.S., et al. Blocking the formation of radiation-induced breast cancer stem cells // *Oncotarget.* 2014. Vol. 5, N 11. P. 3743–3755. doi: 10.18632/oncotarget.1992
- 273.** Wang Q., Sun J., Chen T., et al. Ferroptosis, pyroptosis, and cuproptosis in alzheimer's disease // *ACS Chem Neurosci.* 2023. Vol. 14, N 19. P. 3564–3587. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00343
- 274.** Wang Y., Zhang L., Zhou F. Cuproptosis: a new form of programmed cell death // *Cell Mol Immunology.* 2022. Vol. 19, N 8. P. 867–868. doi: 10.1038/s41423-022-00866-1
- 275.** Wang Z., Jin D., Zhou S., et al. Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers // *Front Oncol.* 2023. Vol. 13. P. 1123420. doi: 10.3389/fonc.2023.1123420
- 276.** Wei H., Frei B., Beckman J.S., Zhang W.J. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in vivo // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. Vol. 301, N 3. P. H712–H720. doi: 10.1152/ajpheart.01299.2010
- 277.** Wei H., Zhang W.J., McMillen T.S., et al. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits vascular inflammation and atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 223, N 2. P. 306–313. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.013
- 278.** Wei H., Zhang W.J., Leboeuf R., Frei B. Copper induces and copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits endothelial activation in vitro // *Redox Rep.* 2014. Vol. 19, N 1. P. 40–48. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000070
- 279.** Weiss K.H., Thurik F., Gotthardt D.N., et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013. Vol. 11, N 8. P. 1028–1035. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.012
- 280.** Weiss K.H., Askari F.K., Czlonkowska A., et al. Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 2, N 12. P. 869–876. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30293-5
- 281.** Williams J.R., Trias E., Beiby P.R., et al. Copper delivery to the CNS by CuATSM effectively treats motor neuron disease in SOD(G93A) mice co-expressing the CopperChaperone-for-SOD // *Neurobiol Dis.* 2016. Vol. 89. P. 1–9. doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.020
- 282.** Wong W. Managed care considerations to improve health care utilization for patients with ALS // *Am J Manag Care.* 2023. Vol. 29, N 7S. P. S120–S126. doi: 10.37765/ajmc.2023.89388
- 283.** Wu L., Meng F., Dong L., et al. Disulfiram and BKM120 in combination with chemotherapy impede tumor progression and delay tumor recurrence in tumor initiating cell-rich TNBC // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 236. doi: 10.1038/s41598-018-35619-6
- 284.** Xie J., Yang Y., Gao Y., He J. Cuproptosis: mechanisms and links with cancer // *Mol Cancer.* 2023. Vol. 22, N 1. P. 46. doi: 10.1186/s12943-023-01732-y
- 285.** Xie Y., Hou W., Song X., et al. Ferroptosis: process and function // *Cell Death Differ.* 2016. Vol. 23, N 3. P. 369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
- 286.** Xiao Y., Chen D.I., Zhang X., et al. Molecular study on copper-mediated tumor proteasome inhibition and cell death // *Int J Oncol.* 2010. Vol. 37, N 1. P. 81–87. doi: 10.3892/ijo.00000655
- 287.** Xu Y., Liu S.Y., Zeng L., et al. Enzyme-engineered nonporous copper(I) coordination polymer nanoplatfor for cuproptosis-based synergistic cancer therapy // *Adv Mater.* 2022. Vol. 34, N 43. P. e2204733, doi: 10.1002/adma.202204733
- 288.** Yadav D., Lee J.Y., Puranik N., et al. Modulating the ubiquitin-proteasome system: a therapeutic strategy for autoimmune diseases // *Cell.* 2022. Vol. 11, N 7. P. 1093. doi: 10.3390/cells11071093
- 289.** Yaman M., Kaya G., Simsek M. Comparison of trace element concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues // *Int J Gynecol Cancer.* 2007. Vol. 17, N 1. P. 220–228. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00742.x
- 290.** 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. Vol. 32, N 7. P. 687–690. doi: 10.1038/s41422-022-00642-w

291. Yan H.F., Zou T., Tuo QZ., et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases // *Signal Transduct Target Ther.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 49. doi: 10.1038/s41392-020-00428-9

292. Yang H., Chen X., Li K., et al. Repurposing old drugs as new inhibitors of the ubiquitin–proteasome pathway for cancer treatment // *Semin Cancer Biol.* 2021. Vol. 68. P. 105–122. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.12.013

293. Yoshii J., Yoshiji H., Kuriyama S., et al. The copper-chelating agent, trientine, suppresses tumor development and angiogenesis in the murine hepatocellular carcinoma cells // *Int J Cancer.* 2001. Vol. 94, N 6. P. 768–773. doi: 10.1002/ijc.1537

294. Yu Y., Jiang L., Wang H., et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis // *Blood.* 2020. Vol. 136, N 6. P. 726–739. doi: 10.1182/blood.2019002907

295. Zhang H., Chen D., Ringler J., et al. Disulfiram treatment facilitates phosphoinositide 3-kinase inhibition in human breast cancer cells in vitro and in vivo // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70, N 10. P. 3996–4004. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3752

296. Zheng J., Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis // *Cell Metab.* 2020. Vol. 32, N 6. P. 920–937. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.011

297. Zheng P., Zhou C., Lu L., et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy // *J Exp Clin Cancer Res.* 2022. Vol. 41. P. 271. doi: 10.1186/s13046-022-02485-0

298. Zhuo X., Liu Z., Aishajiang R., et al. Recent progress of copper-based nanomaterials in tumor-targeted photothermal therapy/photodynamic therapy // *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15, N 9. P. 2293. doi: 10.3390/pharmaceutics15092293

REFERENCES

- Vashchenko VI, Vashchenko TN. Biology and pharmacology of ceruloplasmin: from experiment to drug therapy. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2009;8(1):31–44. (In Russ.)
- Karnaukhova IV, Shiryayeva OYu. A study of the copper content and the activity of the copper dependent superoxide dismutase in the human body. *Scientific Review. Biological Science.* 2018;(2):10–14. EDN: XQZFTF
- Lyapin AA, Tarasov RS. Modern data on methods of correction of tetrada Fallo. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2021;14(5):349–353.
- Parakhonsky AP. The role of copper in the body and the significance of its imbalance. *Natural and Humanitarian Research.* 2015;(10(4)):73–84. (In Russ.) EDN: VBKAYX
- Polenkova UI, Zubarev IV, Tomilin AN, Tsimokha AS. Ubiquitin-proteasome system in the regulation of cell pluripotency and differentiation. *Tsitologiya.* 2023;65(3):232–245. EDN: VDOROROR doi: 10.31857/S0041377123030069
- Tutelyan VA, Makhova AA, Pogozheva AV, et al. Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application. *Problems of Nutrition.* 2019;88(4):6–11. (In Russ.) EDN: OUGJJM doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035
- Chukhlov AB. Clinical significance of molecular biological diagnostics. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2010;17(1):62–68. EDN: SMHWGT
- Abbas R, Larisch S. Killing by degradation: regulation of apoptosis by the ubiquitin-proteasome-system. *Cells.* 2021;10(12):3465. doi: 10.3390/cells10123465
- Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Aβ. *Neuron.* 2008;59(1):43–55. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.018
- Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(4):534–542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837
- Aggett PJ. An overview of the metabolism of copper. *Eur J Med Res.* 1999;4(6):214–216.
- Al-Bayati MA, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy. *N Am J Med Sci.* 2015;7(2):41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077
- Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet.* 2007;369(9559):397–408. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2
- Aliabadi F, Sohrabi B, Mostafavi E, et al. Ubiquitin-proteasome system and the role of its inhibitors in cancer therapy. *Open Biol.* 2021;11(4):200390. doi: 10.1098/rsob.200390
- Alvarez HM, Xue Y, Robinson CD, et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation. *Science.* 2010;327(5963):331–334. doi: 10.1126/science.1179907
- Al-Bayati MA, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy. *N Am J Med Sci.* 2015;7(2):41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077
- Arciello M, Rotilio G, Rossi L. Copper-dependent toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells involves mitochondrial damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;327(2):454–459. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.022
- Arrasate M, Finkbeiner S. Protein aggregates in Huntington's disease. *Exp Neurol.* 2012;238(1):1–11. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.013
- Ashino T, Sudhakar V, Urao N, et al. Unexpected role of the copper transporter ATP7A in PDGF-induced vascular smooth muscle cell migration. *Circ Res.* 2010;107(6):787–799. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225334
- Atwood CS, Perry G, Zeng H, et al. Copper mediates di-tyrosine cross-linking of Alzheimer's amyloid-beta. *Biochemistry.* 2004;43(2):560–568. doi: 10.1021/bi0358824
- Badet J, Soncin F, Guitton JD, et al. Specific binding of angiogenin to calf pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(21):8427–8431. doi: 10.1073/pnas.86.21.8427
- Baharvand M, Manifar S, Akkafan R, et al. Serum levels of ferritin, copper, and zinc in patients with oral cancer. *Biomed J.* 2014;37(5):331–336. doi: 10.4103/2319-4170.132888
- Banci L, Bertini I, Ciofi-Baffoni S, et al. Mitochondrial copper(I) transfer from Cox17 to Sco1 is coupled to electron transfer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(19):6803–6808. doi: 10.1073/pnas.0800019105
- Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):103–113. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5
- Basu S, Singh MK, Singh TB, et al. Heavy and trace metals in carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 2013;37(11):2641–2646. doi: 10.1007/s00268-013-2164-9
- Behbehani GR, Barzegar L, Mohebbian M, Saboury AA. A comparative interaction between copper ions with Alzheimer's

- β amyloid peptide and human serum albumin. *Bioinorg Chem Appl.* 2012;2012:208641. doi: 10.1155/2012/208641
27. Berkenblit A, Eder JP Jr, Ryan DP, et al. Phase I clinical trial of STA-4783 in combination with paclitaxel in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 1):584–590. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0964
28. Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature.* 2019;575(7784):688–692. doi: 10.1038/s41586-019-1705-2
29. Bertinato J, L'Abbé MR. Copper modulates the degradation of copper chaperone for Cu,Zn superoxide dismutase by the 26 S proteasome. *J Biol Chem.* 2003;278(37):35071–35078. doi: 10.1074/jbc.M302242200
30. Bertrand E, Lewandowska E, Szpak GM, et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol.* 2001;39(2):73–79.
31. Blackman RK, Cheung-Ong K, Gebbia M, et al. Mitochondrial electron transport is the cellular target of the oncology drug elesclomol. *PLoS One.* 2012;7(1):e29798. doi: 10.1371/journal.pone.0029798
32. Blockhuys S, Zhang X, Wittung-Stafshede P. Single-cell tracking demonstrates copper chaperone Atox1 to be required for breast cancer cell migration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(4):2014–2019. doi: 10.1073/pnas.1910722117
33. Bomer N, Pavez-Giani MG, Grote Beverborg N, et al. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? *J Intern Med.* 2022;291(6):713–731. doi: 10.1111/joim.13456
34. Boyd SD, Ullrich MS, Skopp A, Winkler DD. Copper sources for sod1 activation. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(6):500. doi: 10.3390/antiox9060500
35. Bourassa MW, Brown HH, Borchelt DR, et al. Metal-deficient aggregates and diminished copper found in cells expressing SOD1 mutations that cause ALS. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:110. doi: 10.3389/fnagi.2014.00110
36. Brady DC, Crowe MS, Turski ML, et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. *Nature.* 2014;509(7501):492–496. doi: 10.1038/nature13180
37. Brady DC, Crowe MS, Greenberg DN, Counter CM. Copper chelation inhibits BRAF^{V600E}-driven melanomagenesis and counters resistance to BRAF^{V600E} and MEK1/2 inhibitors. *Cancer Res.* 2017;77(22):6240–6252. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1190
38. Brancaccio D, Gallo A, Piccioli M, et al. [4Fe-4S] Cluster assembly in mitochondria and its impairment by copper. *J Am Chem Soc.* 2017;139(2):719–730. doi: 10.1021/jacs.6b09567
39. Brem S, Tsanacis AM, Zagzag D. Anticopper treatment inhibits pseudopodial protrusion and the invasive spread of 9L gliosarcoma cells in the rat brain. *Neurosurgery.* 1990;26(3):391–396. doi: 10.1097/00006123-199003000-00003
40. Brem SS, Zagzag D, Tsanacis AM, et al. Inhibition of angiogenesis and tumor growth in the brain. Suppression of endothelial cell turnover by penicillamine and the depletion of copper, an angiogenic cofactor. *Am J Pathol.* 1990;137(5):1121–1142.
41. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(4):521–527. doi: 10.1001/archneur.63.4.521
42. Brewer GJ, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res.* 2009;154(2):70–77. doi: 10.1016/j.trsl.2009.05.002
43. Byers PH, Siegel RC, Holbrook KA, et al. X-linked cutis laxa: defective cross-link formation in collagen due to decreased lysyl oxidase activity. *N Engl J Med.* 1980;303(2):61–65. doi: 10.1056/NEJM198007103030201
44. Bucossi S, Ventriglia M, Panetta V, et al. Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(1):175–185. doi: 10.3233/JAD-2010-101473
45. Bush AI. Drug development based on the metals hypothesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2008;15(2):223–240. doi: 10.3233/jad-2008-15208
46. Cao S, Wang Q, Sun Z, et al. Role of cuproptosis in understanding diseases. *Hum Cell.* 2023;36(4):1244–1252. doi: 10.1007/s13577-023-00914-6
47. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450–464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014
48. Chen D, Cui QC, Yang H, et al. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Res.* 2006;66(21):10425–10433. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2126
49. Chen J, Li X, Ge C., et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death Differ.* 2022;29(3):467–480. doi: 10.1038/s41418-022-00941-0
50. Chen QY, Wu P, Wen T, et al. Association of cerebral spinal fluid copper imbalance in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:970711. doi: 10.3389/fnagi.2022.970711.
51. Chen X, Cai Q, Liang R, et al. Copper homeostasis and copper induced cell phatogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death Dis.* 2023;14(2):105. doi: 10.1038 / s41419-023-05639- w
52. Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron.* 2001;30(3):665–676. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00317-8
53. Cherny RA, Ayton S, Finkelstein DI, et al. PBT2 reduces toxicity in a C. elegans model of polyQ aggregation and extends lifespan, reduces striatal atrophy and improves motor performance in the R6/2 mouse model of huntington's disease. *J Huntingtons Dis.* 2012;1(2):211–219. doi: 10.3233/JHD-120029
54. Christgen S, Tweedell RE, Kanneganti TD. Programming inflammatory cell death for therapy. *Pharmacol Ther.* 2022;232:108010. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108010
55. Ciavarella S, Milano A, Dammacco F, Silvestris F. Targeted therapies in cancer. *BioDrugs.* 2010;24(2):77–88. doi: 10.2165/11530830-000000000-00000 2010
56. Cobine PA, Pierrel F, Winge DR. Copper trafficking to the mitochondrion and assembly of copper metalloenzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763(7):759–772. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.03.002
57. Cox C, Teknos TN, Barrios M, et al. The role of copper suppression as an antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2001;111(4 Part 1):696–701. doi: 10.1097/00005537-200104000-00024

58. Cox TR, Rumney RMH, Schoof EM, et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature*. 2015;522(7554):106–110. doi: 10.1038/nature14492
59. Crouch PJ, Savva MS, Hung LW, et al. The Alzheimer's therapeutic PBT2 promotes amyloid-beta degradation and GSK3 phosphorylation via a metal chaperone activity. *J Neurochem*. 2011;119(1):220–230. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07402.x
60. Crowe A, Jackaman C, Beddoes KM, et al. Rapid copper acquisition by developing murine mesothelioma: decreasing bioavailable copper slows tumor growth, normalizes vessels and promotes T cell infiltration. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e73684. doi: 10.1371/journal.pone.0073684
61. Czlonskowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3
62. Dancis A, Roman DG, Anderson GJ, et al. Ferric reductase of *Saccharomyces cerevisiae*: molecular characterization, role in iron uptake, and transcriptional control by iron. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(9):3869–3873. doi: 10.1073/pnas.89.9.3869
63. Deng L, Meng T, Chen L, et al. The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):11. doi: 10.1038/s41392-020-0107-0
64. Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, Cater MA. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer'. *Metallomics*. 2015;7(11):1459–1476. doi: 10.1039/c5mt00149h
65. Denoyer D, Pearson HB, Clatworthy SAS, et al. Copper as a target for prostate cancer therapeutics: copperionophore pharmacology and altering systemic copper distribution. *Oncotarget*. 2016;7(24):37064–37080. doi: 10.18632/oncotarget.9245
66. Dexter DT, Carayon A, Jaroy-Agid F, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*. 1991;114(Part 4):1953–1975. doi: 10.1093/brain/114.4.1953
67. Diez M, Arroyo M, Cerdan FJ, et al. Serum and tissue trace metal levels in lung cancer. *Oncology*. 1989;46(4):230–234. doi: 10.1159/000226722
68. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science*. 1997;277(5334):1990–1993. doi: 10.1126/science.277.5334.1990
69. DiNicolantonio JJ, Mangan D, O'Keefe JH. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease. *Open Heart*. 2018;5(2):e000784. doi: 10.1136/openhrt-2018-000784
70. Doll S, Freitas S, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575(7):693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0
71. Donate F, Juarez JC, Burnett ME, et al. Identification of biomarkers for the antiangiogenic and antitumour activity of the superoxide dismutase 1 (SOD1) inhibitor tetrathiomolybdate (ATN-224). *Br J Cancer*. 2008;98(4):776–783. doi: 10.1038/sj.bjc.6604226
72. Du X, Zhang Y, Wang Z, et al. Inhibitory act of selenoprotein P on Cu(+)/Cu(2+)-induced tau aggregation and neurotoxicity. *Inorg Chem*. 2014;53(20):11221–11230. doi: 10.1021/ic501788v
73. Dusek P., Litwin T, Czlonskowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations. *Neurol Clin*. 2015;33(1):175–204. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.006
74. Elchuri S, Oberley TD, Qi W, et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life. *Oncogene*. 2005;24(3):367–380. doi: 10.1038/sj.onc.1208207
75. Elsharif L, Wang L, Saari JT, Kang YJ. Regression of dietary copper restriction-induced cardiomyopathy by copper repletion in mice. *J Nutr*. 2004;134(4):855–860. doi: 10.1093/jn/134.4.855
76. Elsasser S, Finley D. Delivery of ubiquitinated substrates to protein-unfolding machines. *Nat. Cell Biol*. 2005;7(8):742–749. doi: 10.1038/ncb0805-742
77. Enge TG, Ecroyd H, Jolley DF, et al. Longitudinal assessment of metal concentrations and copper isotope ratios in the G93A SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Metallomics*. 2017;9(2):161–174. doi: 10.1039/c6mt00270f
78. Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell*. 2009;15(1):35–44. doi: 10.1016/j.ccr.2008.11.012
79. Eskici G, Axelsen PH. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*. 2012;51(32):6289–6311. doi: 10.1021/bi3006169
80. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982;397(3):301–311. doi: 10.1007/BF00496571
81. Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis. *Circ Res*. 2020;127(4):486–501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316509
82. Fang X, Ardehali H, Min J, Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;1:7–23. doi: 10.1038/s41569-022-00735-4
83. Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(7):2672–2680. doi: 10.1073/pnas.1821022116
84. Faux NG, Ritchie CW, Gunn A, et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: additional phase II analyses. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(2):509–516. doi: 10.3233/JAD-2010-1390
85. Feng W, Ye F, Xue W, et al. Copper regulation of hypoxia-inducible factor-1 activity. *Mol Pharmacol*. 2009;75(1):174–182. doi: 10.1124/mol.108.051516
86. Feng JF, Lu L, Zeng P, et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2012;17(6):575–583. doi: 10.1007/s10147-011-0327-y
87. Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology. *Curr Biol*. 2011;21(21):R877–R883. doi: 10.1016/j.cub.2011.09.040
88. Ford ES. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1182–1188. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010168
89. Fox JH, Kama JA, Lieberman G., et al. Mechanisms of copper ion mediated Huntington's disease progression. *PLoS ONE*. 2007;2(3):e334. doi: 10.1371/journal.pone.0000334
90. Freisinger P, Horvath R, Macmillan C, et al. Reversion of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with deficiency of the mitochondrial copper binding protein Sco2: is there a potential effect of copper? *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(1):67–79. doi: 10.1023/B:BOLI.0000016614.47380.2f
91. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death Different*. 2018;25(3):486–541. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.021
92. Gao F, Yuan Y, Ding Y, et al. DLAT as a cuproptosis promoter and a molecular target of elesclomol in hepatocellular carcinoma. *Curr Med Sci*. 2023;43(3):526–538. doi: 10.1007/s11596-023-2755-0

93. Garcia-Santamarina S, Uzarska MA, Festa RA, et al. Cryptococcus neoformans iron–sulfur protein biogenesis machinery is a novel layer of protection against Cu stress. *mBio*. 2017;8(5):e01742–17. doi: 10.1128/mBio.01742-17
94. Georgatsou E, Mavrogiannis LA, Fragiadakis GS, Alexandraki D. The yeast Fre1p/Fre2p cupric reductases facilitate copper uptake and are regulated by the copper-modulated Mac1p activator. *J Biol Chem*. 1997;272(21):13786–13792. doi: 10.1074/jbc.272.21.13786
95. George DH, Casey RE. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(3):281–288. doi: 10.1007/s100240010142
96. Gralla EB, Valentine JS. Null mutants of *Saccharomyces cerevisiae* Cu,Zn superoxide dismutase: characterization and spontaneous mutation rates. *J Bacteriol*. 1991;173(18):5918–5920. doi: 10.1128/jb.173.18.5918-5920.1991
97. Gromadzka G, Tarnacka B, Flaga A, Adamczyk A. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9259. doi: 10.3390/ijms21239259
98. Gu M, Cooper JM, Butler P, et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *Lancet*. 2000;356(9228):469–474. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02556-3
99. Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP, et al. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 1993;52(3):172–175. doi: 10.1002/jso.2930520311
100. Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):32–46. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.07.004
101. Guzior N, Wieckowska A, Panek D, Malawska B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Med Chem*. 2015;22(3):373–404. doi: 10.2174/0929867321666141106122628
102. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*. 2006;97(6):1634–1658. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x
103. Hamza I, Prohaska J, Gitlin JD. Essential role for Atox1 in the copper-mediated intracellular trafficking of the Menkes ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):1215–1220. doi: 10.1073/pnas.0336230100
104. Hands SL, Mason R, Sajjad MU, et al. Metallothioneins and copper metabolism are candidate therapeutic targets in Huntington's disease. *Biochem Soc Trans*. 2010;38(2):552–558. doi: 10.1042/BST0380552
105. Harms L, Meierkord H, Timm G, et al. Decreased n-acetyl-aspartate/choline ratio and increased lactate in the frontal lobe of patients with Huntington's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):27–30. doi: 10.1136/jnnp.62.1.27
106. Heaton DN, George GN, Garrison G, Winge DR. The mitochondrial copper metallochaperone Cox17 exists as an oligomeric, polycopper complex. *Biochemistry*. 2001;40(3):743–751. doi: 10.1021/bi002315x
107. Hicks JD, Domsante A, Pierson TM, et al. Increased frequency of congenital heart defects in Menkes disease. *Clin Dysmorphol*. 2012;21(2):59–63. doi: 10.1097/MCD.0b013e32834ea52b
108. Hilton JB, Merser SU, Lim NKH, et al. Cu(II)(atsm) improves the neurological phenotype and survival of SOD1(G93A) mice and selectively increases enzymatically active SOD1 in the spinal cord. *Sci Rep*. 2017;7:42292. doi: 10.1038/srep42292
109. Hottinger AF, Fine EG, Gurney ME, et al. The copper chelator D-penicillamine delays onset of disease and extends survival in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci*. 1997;9(7):1548–1551. doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01511.x
110. Horng YC, Cobine PA, Maxfield AB, et al. Specific copper transfer from the Cox17 metallochaperone to both Sco1 and Cox11 in the assembly of yeast cytochrome C oxidase. *J Biol Chem*. 2004;279(34):35334–35340. doi: 10.1074/jbc.M404747200
111. Huang J, Campian JL, Gujar AD, et al. A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy. *J Neurooncol*. 2016;128(2):259–266. doi: 10.1007/s11060-016-2104-2
112. Huster D. Structural and metabolic changes in Atp7b-/- mouse liver and potential for new interventions in Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci*. 2014;1315:37–44. doi: 10.1111/nyas.12337
113. Jakola AS, Werlenius K, Mudaisi M, et al. Disulfiram repurposing combined with nutritional copper supplement as add-on to chemotherapy in recurrent glioblastoma (DIRECT): Study protocol for a randomized controlled trial. *F1000Res*. 2018;7:1797. doi: 10.12688/f1000research.16786.1
114. Jaksch M, Ogilvie I, Yao J, et al. Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):795–801. doi: 10.1093/hmg/9.5.795
115. James SA, Churces QI, de Jonge MD, et al. Iron, copper, and zinc concentration in A beta plaques in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease correlates with metal levels in the surrounding neuropil. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(3):629–637. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00362
116. Jenagaratnam L, McShane R. Cloquinol for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD005380. doi: 10.1002/14651858.CD005380.pub2
117. Ji MB, Arbel M, Zhang L, et al. Label-free imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease with stimulated Raman scattering microscopy. *Sci Adv*. 2018;4(11):eaat7715. doi: 10.1126/sciadv.aat7715
118. Jiang Y, Huo Z, Qi X, et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor therapeutic applications of copper complexes. *Nanomedicine (Lond)*. 2022;17(5):303–324. doi: 10.2217/nmm-2021-0374
119. Ishida S, Andreux P, Poitry-Yamate C, et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(48):19507–19512. doi: 10.1073/pnas.1318431110
120. Itoh S, Kim HW, Nakagawa O, et al. Novel role of anti-oxidant-1 (Atox1) as a copper-dependent transcription factor involved in cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9157–9167. doi: 10.1074/jbc.M709463200
121. Kaler SG, Gahl WA, Berry SA, et al. Predictive value of plasma catecholamine levels in neonatal detection of Menkes disease. *J Inher Metab Dis*. 1993;16(5):907–908. doi: 10.1007/BF00714295
122. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med*. 2008;358(6):605–614. doi: 10.1056/NEJMoa070613
123. Kaler SG. Neurodevelopment and brain growth in classic Menkes disease is influenced by age and symptomatology at initiation of copper treatment. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):427–430. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.008

124. Kang YJ, Wu H, Saari JT. Alterations in hypertrophic gene expression by dietary copper restriction in mouse heart. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223:282–287. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22340.x
125. Kang X, Jadhav S, Annaji M, et al. Advancing cancer therapy with copper/disulfiram nanomedicines and drug delivery systems. *Pharmaceutics*. 2023;15(6):1567. doi: 10.3390/pharmaceutics15061567
126. Kasischke KA, Vishwasrao HD, Fisher PJ, et al. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science*. 2004;305(5680):99–103. doi: 10.1126/science.1096485
127. Ke D, Zhang Z, Liu J, et al. Ferroptosis, necroptosis and cuproptosis: Novel forms of regulated cell death in diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1135723. doi: 10.3389/fcvm.2023.1135723
128. Kim BE, Turski ML, Nose Y, et al. Cardiac copper deficiency activates a systemic signaling mechanism that communicates with the copper acquisition and storage organs. *Cell Metab*. 2010;11(5):353–363. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.003
129. Kim JH, Lee BH, Kim YM, et al. Novel mutations and clinical outcomes of copper-histidine therapy in Menkes disease patients. *Metab Brain Dis*. 2015;30(1):75–81. doi: 10.1007/s11011-014-9569-5
130. Kim KK, Abelman S, Yano N, et al. Tetrathiomolybdate inhibits mitochondrial complex IV and mediates degradation of hypoxia-inducible factor-1 α in cancer cells. *Sci Rep*. 2015;5:14296. doi: 10.1038/srep14296
131. Kirshner JR, He S, Balasubramanyam V, et al. Elesclomol induces cancer cell apoptosis through oxidative stress. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(8):2319–2327. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0298
132. Kitazawa M, Hsu HW, Medeiros R. Copper exposure perturbs brain inflammatory responses and impairs clearance of amyloid- β . *Toxicol Sci*. 2016;152(1):194–204. doi: 10.1093/toxsci/kfw081
133. Kohno T, Urao N, Ashino T, et al. Novel role of copper transport protein antioxidant-1 in neointimal formation after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(4):805–813. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300862
134. Kok FJ, Van Duijn CM, Hofman A, et al. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *A J Epidemiol*. 1988;128(2):352–359. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114975
135. Kong R, Sun G. Targeting copper metabolism: a promising strategy for cancer treatment. *Front Pharmacol*. 2023;14:1203447. doi: 10.3389/fphar.2023.1203447
136. Kopeina GS, Zhivotovsky B. Programmed cell death: Past, present and future. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;633:55–58. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.09.022
137. Kumari N, Choi SH. Tumor-associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoimmunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):68. doi: 10.1186/s13046-022-02272-x
138. Kuo YM, Gybina AA, Pyatskowitz JW, et al. Copper transport protein (Ctr1) levels in mice are tissue specific and dependent on copper status. *J Nutr*. 2006;136(1):21–26. doi: 10.1093/jn/136.1.21
139. La Fontaine S, Ackland ML, Mercer JF. Mammalian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: emerging roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(2):206–209. doi: 10.1016/j.biocel.2009.11.007
140. La Fontaine S, Mercer JF. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463(2):149–167. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.021
141. Lang M, Fan Q, Wang L. Inhibition of human high-affinity copper importer Ctr1 orthologous in the nervous system of *Drosophila* ameliorates A β 42-induced Alzheimer's disease-like symptoms. *Neurobiol Aging*. 2013;34(11):2604–2612. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.029
142. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A β as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):779–786. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70167-4
143. Leary SC, Kaufman BA, Pellicchia G, et al. Human SCO1 and SCO2 have independent, cooperative functions in copper delivery to cytochrome c oxidase. *Hum Mol Genet*. 2004;13(17):1839–1848. doi: 10.1093/hmg/ddh197
144. Lee J, Petris MJ, Thiele DJ. Characterization of mouse embryonic cells deficient in the ctr1 high affinity copper transporter. Identification of a Ctr1-independent copper transport system. *J Biol Chem*. 2002;277(43):40253–40259. doi: 10.1074/jbc.M208002200
145. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2021;296:100105. doi: 10.1074/jbc.REV120.008207
146. Lelie HL, Liba A, Bourassa MW, et al. Copper and zinc metalation status of copper-zinc superoxide dismutase from amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice. *J Biol Chem*. 2011;286(4):2795–2806. doi: 10.1074/jbc.M110.186999
147. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, et al. Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer. *Cancer Res Treat*. 2016;48(3):1056–1064. doi: 10.4143/crt.2015.282
148. Li DD, Zhang W, Wang ZY, Zhao P. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of case-control studies. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:300. doi: 10.3389/fnagi.2017.00300
149. Liang ZD, Tsai WD, Lee MY, et al. Specificity protein 1 (sp1) oscillation is involved in copper homeostasis maintenance by regulating human high-affinity copper transporter 1 expression. *Mol Pharmacol*. 2020;8(1):155–464. doi: 10.1124/mol.111.076422
150. Linz R, Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins. *J Bioenerg Biomembr*. 2007;39(5-6):403–407. doi: 10.1007/s10863-007-9101-2
151. Liu N, Lo LS, Askary SH, et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem*. 2007;18(9):597–608. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.005
152. Liu P, Brown S, Goktug T, et al. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1488–1497. doi: 10.1038/bjc.2012.442
153. Liu P, Kumar JS, Brown S, et al. Disulfiram targets cancer stem-like cells and reverses resistance and cross-resistance in acquired paclitaxel-resistant triple-negative breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1876–1885. doi: 10.1038/bjc.2013.534
154. Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1264–1277. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1805
155. Lun X, Wells C, Grinshteyn N, et al. Disulfiram when combined with copper enhances the therapeutic effects of temozolomide for the treatment of glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3860–3875. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1798
156. Luoqian J, Yang W, Ding X, et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(8):913–924. doi: 10.1038/s41423-022-00883-0
157. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev*. 2007;87(3):1011–1046. doi: 10.1152/physrev.00004.2006

158. Lutsenko S, Bhattacharjee A, Hubbard AL. Copper handling machinery of the brain. *Metallomics*. 2010;2(9):596–608. doi: 10.1039/c0mt00006j
159. Lutsenko S. Copper trafficking to the secretory pathway. *Metallomics*. 2016;8(9):840–852. doi: 10.1039/c6mt00176a
160. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson disease: overview. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(6):261–267. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.016
161. Lynch SM, Colon W. Dominant role of copper in the kinetic stability of Cu/Zn superoxide dismutase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;340(2):457–461. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.024
162. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, et al. Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme progression. *Am J Pathol*. 2013;183(4):1293–1305. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.026
163. Michniewicz F, Saletta F, Rouaen JRC, et al. Copper: An intracellular achilles' heel allowing the targeting of epigenetics, kinase pathways, and cell metabolism in cancer therapeutics. *Chem Med Chem*. 2021;16(15):2315–29. doi: 10.1002/cmdc.202100172
164. Maffia M, Greco M, Rizzo F, et al. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases. *Acta Physiologica*. 2019;227:58–58.
165. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, et al. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(4):553–563. doi: 10.1007/s10545-014-9705-8
166. Margalioth EJ, Schenker JG, Chevion M. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer*. 1983;52(5):868–872. doi: 10.1002/1097-0142(19830901)52:5<868::aid-cnrc2820520521>3.0.co;2-k
167. Maung MT, Carlson A, Olea-Flores M, et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies. *FASEB J*. 2021;35(9):e21810. doi: 10.1096/fj.202100273RR
168. McAuslan BR, Reilly W. Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions. *Exp Cell Res*. 1980;130(1):147–157. doi: 10.1016/0014-4827(80)90051-8
169. Medeiros DM, Wildman RE. Newer findings on a unified perspective of copper restriction and cardiomyopathy. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;215(4):299–313. doi: 10.3181/00379727-215-44141
170. Misra AK, Biswas A, Ganguly G, et al. Arthropathic presentation of Wilson's disease. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:246–248.
171. Moller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype–phenotype correlation. *Biochimie*. 2009;91(10):1273–1277. doi: 10.1016/j.biochi.2009.05.011
172. Moriguchi M, Nakajima T, Kimura H, et al. The copper chelator trientine has an antiangiogenic effect against hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of interleukin-8 production. *Int J Cancer*. 2002;102(5):445–452. doi: 10.1002/ijc.10740
173. Moriya M, Ho Yi-H, Grana A, et al. Copper is taken up efficiently from albumin and alpha2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(3):C708–C721. doi: 10.1152/ajpcell.00029.2008
174. Nagai M, Vo NH, Ogawa LS, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(10): 2142–2150. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.017
175. Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, Chandu D. The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci*. 2006;31(1):137–155. doi: 10.1007/BF02705243
176. Nayak SB, Bhat VR, Upadhyay D, Udupa SL. Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003;47(1):108–110.
177. Nikseresht S, Hilton JBW, Kysenius K, et al. Copper-atism as a treatment for ALS: support from mutant sod1 models and beyond. *Life (Basel)*. 2020;10(11):271. doi: 10.3390/life10110271
178. Noda Y, Asada M, Kubota M, et al. Copper enhances APP dimerization and promotes Abeta production. *Neurosci Lett*. 2013;547:10–15. doi: 10.1016/j.neulet.2013.04.057
179. Nose Y, Kim BE, Thiele DJ. Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function. *Cell Metab*. 2006;4(3):235–244. doi: 10.1016/j.cmet.2006.08.009
180. Nyvltova E, Dietz JV, Seravalli J, et al. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase. *Nat Commun*. 2022;13(1):3615. doi: 10.1038/s41467-022-31413-1
181. O'Day SJ, Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, et al. Final results of phase III symmetry study: randomized, doubleblind trial of elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone as treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1211–1218. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5585
182. Ojha R, Prasad AN. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:371–385. doi: 10.2147/JMDH.S93454
183. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloredoxases. *Blood*. 2006;108(4):1388–1394. doi: 10.1182/blood-2006-02-003681
184. Okado-Matsumoto A, Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem*. 2001;276(42):38388–38393. doi: 10.1074/jbc.M105395200
185. Osawa T, Ohga N, Akiyama K, et al. Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis. *Br J Cancer*. 2013;109(8):2237–2247. doi: 10.1038/bjc.2013.535
186. Palmgren MG, Nissen P. P-type ATPases. *Annu Rev Biophys*. 2011;40:243–266. doi: 10.1146/annurev.biophys.093008.131331
187. Pan Q, Bao LW, Merajver SD. Tetrathiomolybdate inhibits angiogenesis and metastasis through suppression of the NFkappaB signaling cascade. *Mol Cancer Res*. 2003;1(10):701–706.
188. Pan Q, Rosenthal DT, Bao L. et al. Antiangiogenic tetrathiomolybdate protects against Her2/neu-induced breast carcinoma by hypoplastic remodeling of the mammary gland. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7441–7446. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1361
189. Pan Q, Kleer CG, van Golen KL, et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res*. 2002;62(17):4854–4859.
190. Pamp K, Bramey T, Kirsch M, et al. NAD(H) enhances the Cu(II)-mediated inactivation of lactate dehydrogenase by increasing the accessibility of sulfhydryl groups. *Free Radic Res*. 2005;39(1):31–40. doi: 10.1080/10715760400023671
191. Park W, Wei S, Kim BS, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exper Mol Med*. 2023;55(8):1573–1594. doi: 10.1038/s12276-023-01078-x
192. Patterson BD, Foley PF, Ueno H, et al. Class II malocclusion correction with Invisalign: Is it possible? *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2021;159(1):e41–e48. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.08.016
193. Pavithra V, Sathisha TG, Kasturi K, et al. Serum levels of metal ions in female patients with breast cancer. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):BC25–c27. doi: 10.7860/JCDR/2015/116275476
194. Peng J, Wang P, Chen H, et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications. *Pharmaceutical (Basel)*. 2023;16(2):234. doi: 10.3390/ph16020234

195. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512–520. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
196. Pratt AJ, Sin D, Merts GE, et al. Aggregation propensities of superoxide dismutase G93 hotspot mutants mirror ALS clinical phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(43):E4568–E4576. doi: 10.1073/pnas.1308531111
197. Prohaska JR., Geissler J, Brokate B, Broderius M. Copper, zinc-superoxide dismutase protein but not mRNA is lower in copper-deficient mice and mice lacking the copper chaperone for superoxide dismutase. *Exp Biol Med. (Maywood)*. 2003;228(8):959–966. doi: 10.1177/153537020322800812
198. Prohaska J.R. Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):826S–829S. doi: 10.1093/ajcn/88.3.826S
199. Prudovsky I, Bagala C, Tarantini F, et al. The intracellular translocation of the components of the fibroblast growth factor 1 release complex precedes their assembly prior to export. *J Cell Biol*. 2002;158(2):201–208. doi: 10.1083/jcb.200203084
200. Przybylowski A, Cromadzka G, Chabik G, et al. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol*. 2014;29(1):23–29.
201. Pufahl RA, Singer CP, Peariso KL, et al. Metal ion chaperone function of the soluble Cu(I) receptor Atx1. *Science*. 1997;278(5339):853–856. doi: 10.1126/science.278.5339.853
202. Puig S, Thiele DJ. Molecular mechanisms of copper uptake and distribution. *Curr Opin Chem Biol*. 2002;6(2):171–180. doi: 10.1016/s1367-5931(02)00298-3
203. Qiu L, Ding X, Zhang Z, Kang YJ. Copper is required for cobalt-induced transcriptional activity of hypoxia-inducible factor-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):561–567. doi: 10.1124/jpet.112.194662
204. Qin Z, Itoh S, Jeney V, et al. Essential role for the Menkes ATPase in activation of extracellular superoxide dismutase: implication for vascular oxidative stress. *FASEB J*. 2006;20(2):334–336. doi: 10.1096/fj.05-4564fje
205. Ramos D, Mar D, Ishida M, et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by Mammalian cells. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0149516. doi: 10.1371/journal.pone.0149516
206. Raju KS, Alessandri G, Ziche M, Gullino PM. Ceruloplasmin, copper ions, and angiogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1982;69(5):1183–1188.
207. Redman BG, Esper P, Pan Q, et al. Phase II trial of tetrathiomolybdate in patients with advanced kidney cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(5):1666–1672.
208. Rezaei A, Khanamani Falahati-Pour S, Mohammadzadeh F, et al. Effect of a copper (II) complex on the induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2877–2884. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2877
209. Roberts BR, Lim NKH, McAllum EJ, et al. Oral treatment with Cu(II)(atsm) increases mutant SOD1 in vivo but protects motor neurons and improves the phenotype of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2014;34(23):8021–8031. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4196-13.2014
210. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362(6415):59–62. doi: 10.1038/362059a0
211. Roos PM, Vesterberg O, Syversen T, et al. Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Biol Trace Elem Res*. 2013;151(2):159–170. doi: 10.1007/s12011-012-9547-x
212. Royce PM, Camakaris J, Danks DM. Reduced lysyl oxidase activity in skin fibroblasts from patients with Menkes' syndrome. *Biochem J*. 1980;192(2):579–586. doi: 10.1042/bj1920579
213. clinicaltrials.gov [Internet]. Treatment continuation study for patients with ALS/MND Who completed study CMD-2019-001. 2020. [cited 21 November 2024]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313166>
214. Rowland EA, Snowden CK, Cristea IM. Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease. *Curr Opin Chem Biol*. 2018;42:76–85. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.11.003
215. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(3):326–331. doi: 10.1038/s41430-017-0002-0
216. Saleh SAK, Adly HM, Abdelkhalik AA, Nassir AM. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients. *Curr Urol*. 2020;14(1):44–49. doi: 10.1159/000499261
217. Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr*. 1993;123(5):828–830. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80870-4
218. Scheinberg I. H, Sternlieb I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(5):842s–845s. doi: 10.1093/ajcn/63.5.842
219. Schilsky ML, Czlonkowska A, Zuin M, et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(12):1092–1102. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00270-9
220. Schilsky ML. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up. *Clin Liver Dis*. 2017;21(4):755–767. doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011
221. Schimmer AD. Clotrimazole - a novel copper-dependent and independent proteasome inhibitor. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(3):325–331. doi: 10.2174/156800911794519770
222. Schuschke DA, Saari JT, Miller FN. Leukocyte-endothelial adhesion is impaired in the cremaster muscle microcirculation of the copper-deficient rat. *Immunol Lett*. 2001;76(2):139–144. doi: 10.1016/S0165-2478(01)00171-7
223. Shanbhag V, Jasmer-McDonald K, Zhu S, et al. ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(14):6836–6841. doi: 10.1073/pnas.1817473116
224. Sharma K, Mittal DK, Kesarwani RC, et al. Diagnostic prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy. *Indian J Med Sci*. 1994;48(10):227–232.
225. Sheline CT, Choi DW. Cu²⁺ toxicity inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo. *Ann Neurol*. 2004;55(5):645–653. doi: 10.1002/ana.20047
226. Shen F, Cori WS, Li JL, et al. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167(2):225–235. doi: 10.1007/s12011-015-0304-9
227. Shim H, Harris ZL. Genetic defects in copper metabolism. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1527S–1531S. doi: 10.1093/jn/133.5.1527S
228. Shimada K, Reznik E, Stokes ME, et al. Copper-binding small molecule induces oxidative stress and cell-cycle arrest in glioblastoma-patient-derived cells. *Cell Chem Biol*. 2018;25(5): 585–594e587. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.02.010

229. Singh I, Sogare AP, Coma M, et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid-beta homeostasis by altering its production and clearance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(36):14771–14776. doi: 10.1073/pnas.1302212110
230. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology*. 2006;48(9):613–621. doi: 10.1007/s00234-006-0101-4
231. Skrott Z, Mistrik M, Andersen KK, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4. *Nature*. 2017;552(7684):194–199. doi: 10.1038/nature25016
232. Smirnova J, Kabin E, Järving I, et al. Copper(II)-binding properties of de-coppering drugs for the treatment of Wilson disease. alpha-Lipoic acid as a potential anti-copper agent. *Sci Rep*. 2018;8(1):1463. doi: 10.1038/s41598-018-19873-2
233. Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem*. 2018;293(20):7522–7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259
234. Son M, Pattaparthi K, Kawamata H, et al. Overexpression of CCS in G93A-SOD1 mice leads to accelerated neurological deficits with severe mitochondrial pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(14):6072–6077. doi: 10.1073/pnas.0610923104
235. Soon CPW, Donnelly PS, Turner BJ, et al. Diacetylbis(N(4)-methylthiosemicarbazonato) copper(II) (Cull(atm)) protects against peroxynitrite-induced nitrosative damage and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *J Biol Chem*. 2011;286(51):44035–44044. doi: 10.1074/jbc.M111.274407
236. Sozeri E, Feist D, Ruder H, Schärer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(3):307–311. doi: 10.1007/s004670050282
237. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest*. 1986;77(4):1370–1376. doi: 10.1172/JCI112442
238. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997;272(34):20963–20966. doi: 10.1074/jbc.272.34.20963
239. Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273–285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021
240. Squitti R, Simonelli I, Ventriglia M, et al. Meta-analysis of serum non-ceruloplasmin copper in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(4):809–822. doi: 10.3233/JAD-131247
241. Squitti R, Lupoi D, Pasqualetti P, et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002;59(8):1153–1161. doi: 10.1212/wnl.59.8.1153
242. Sternlieb I, Quintana N, Volenberg I, Schilsky ML. An array of mitochondrial alterations in the hepatocytes of Long-Evans Cinnamon rats. *Hepatology*. 1995;22(6):1782–1787.
243. Streltsov VA, Titmus SJ, Epa VC, et al. The structure of the amyloid-beta peptide high-affinity copper II binding site in Alzheimer disease. *Biophys J*. 2008;95(7):3447–3456. doi: 10.1529/biophysj.108.134429
244. Sturtz LA, Diekert K, Jensen LT, et al. A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *J Biol Chem*. 2001;276(41):38084–38089. doi: 10.1074/jbc.M105296200
245. Sturrock A, Leavitt BR. The clinical and genetic features of Huntington disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4):243–259. doi: 10.1177/0891988710383573
246. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11): 661–670. doi: 10.1038/nrneurol.2014.184
247. Szauter KM, Cao T, Boyd CD, Csiszar K. Lysyl oxidase in development, aging and pathologies of the skin. *Pathol Biol (Paris)*. 2005;53(7):448–456. doi: 10.1016/j.patbio.2004.12.033
248. Tafuri F, Ronchi D, Magri F, et al. SOD1 misplacing and mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:336. doi: 10.3389/fncel.2015.00336
249. Takahashi Y, Kako K, Kashiwabara SI, et al. Mammalian copper chaperone Cox17p has an essential role in activation of cytochrome C oxidase and embryonic development. *Mol Cell Biol*. 2002;22(21):7614–7621. doi: 10.1128/MCB.22.21.7614-7621.2002
250. Tallaksen-Greene SJ, Janiszewska A, Benton K, et al. Evaluation of tetrathiomolybdate in the R6/2 model of Huntington disease. *Neurosci Lett*. 2009;452(1):60–62. doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.040
251. Tang X, Yan Z, Miao Y, et al. Copper in cancer: from limiting nutrient to therapeutic target. *Front Oncology*. 2023;13:1209156. doi: 10.3389/fonc.2023.1209456
252. Thiele DJ. Integrating trace element metabolism from the cell to the whole organism. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1579S–1580S. doi: 10.1093/jn/133.5.1579S
253. Theophanides T, Anastassopoulou J. Copper and carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol*. (2002;42(1):57–64. doi: 10.1016/S1040-8428(02)00007-0
254. Tiwari A, Liba A, Sohn SH, et al. Metal deficiency increases aberrant hydrophobicity of mutant superoxide dismutases that cause amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem*. 2009;284(40):27746–27758. doi: 10.1074/jbc.M109.043729
255. Tokuda E, Ono S-I, Ishige K, et al. Ammonium tetrathiomolybdate delays onset, prolongs survival, and slows progression of disease in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*. 2008;213(1):122–128. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.05.011
256. Tokuda E, Okawa E, Ono S. Dysregulation of intracellular copper trafficking pathway in a mouse model of mutant copper/zinc superoxide dismutase-linked familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2009;111(1):181–191. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06310.x
257. Tokuda E, Okawa E, Watanabe S, et al. Dysregulation of intracellular copper homeostasis is common to transgenic mice expressing human mutant superoxide dismutase-1s regardless of their copper-binding abilities. *Neurobiol Dis*. 2013;54:308–319. doi: 10.1016/j.nbd.2013.01.001
258. Thrower JS, Hoffman L, Rechsteiner M, Pickart CM. Recognition of the polyubiquitin proteolytic signal. *EMBO J*. 2000;19(1):94–102. doi: 10.1093/emboj/19.1.94
259. Tsang T, Posimo JM, Gudiel AA, et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*. 2020;22(4):412–424. doi: 10.1038/s41556-020-0481-4
260. Tsvetkov P, Detappe A, Cai K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress. *Nat Chem Biol*. 2019;15(7):681–689. doi: 10.1038/s41589-019-0291-9
261. Tsvetkov PA, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*. 2022;375(6586):1254–1261. doi: 10.1126/science.abf0529
262. Tumlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ⁶⁵Cu. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(5):870–878. doi: 10.1093/ajcn/49.5.870

263. Tumer Z, Moller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(5):511–518. doi: 10.1038/ejhg.2009.187
264. Turski ML, Bredy DS, Kim HJ, et al. A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling. *Mol Cell Biol.* 2012;32(7):1284–1295. doi: 10.1128/MCB.05722-11
265. Vallieres C, Holland SL, Avery SV. Mitochondrial ferredoxin determines vulnerability of cells to copper excess. *Cell Chem Biol.* 2017;24(10):1228–1237.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.08.005
266. Viola-Rhenals M, Patel KR, James-Santamaria L, et al. Recent advances in Antabuse (Disulfiram): the importance of its metal-binding ability to its anticancer activity. *Curr Med Chem.* 2018;25(4):506–524. doi: 10.2174/0929867324666171023161121
267. Voli F, Vali E, Lerra L, et al. Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion. *Cancer Res.* 2020;80(19):4129–4144. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0471
268. Volker W, Unruh V, Dorszewski A, et al. Copper-induced inflammatory reactions of rat carotid arteries mimic restenosis/arteriosclerosis like neointima formation. *Atherosclerosis.* 1997;130(1-2):29–36. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06039-x
269. Voss K, Harris C, Ralle H, et al. Modulation of tau phosphorylation by environmental copper. *Transl Neurodegener.* 2014;3(1):24. doi: 10.1186/2047-9158-3-24
270. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med.* 1956;21(4):487–495. doi: 10.1016/0002-9343(56)90066-3
271. Wang D, Tian Z, Zhang P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease. *Biomed Pharmacotherapy.* 2023;163:4830. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114830
272. Wang Y, Li W, Patel SS, et al. Blocking the formation of radiation-induced breast cancer stem cells. *Oncotarget.* 2014;5(11):3743–3755. doi: 10.18632/oncotarget.1992
273. Wang Q, Sun J, Chen T, et al. Ferroptosis, pyroptosis, and cuproptosis in alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci.* 2023;14(19):3564–3587. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00343
274. Wang Y, Zhang L, Zhou F. Cuproptosis: a new form of programmed cell death. *Cell Mol Immunology.* 2022;19(8): 867–868. doi: 10.1038/s41423-022-00866-1
275. Wang Z, Jin D, Zhou S, et al. Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers. *Front Oncol.* 2023;13:1123420. doi: 10.3389/fonc.2023.1123420
276. Wei H, Frei B, Beckman JS, Zhang WJ. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(3): H712–H720. doi: 10.1152/ajpheart.01299.2010
277. Wei H, Zhang WJ, McMillen TS, et al. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits vascular inflammation and atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):306–313. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.013
278. Wei H, Zhang WJ, Leboeuf R, Frei B. Copper induces and copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits endothelial activation in vitro. *Redox Rep.* 2014;19(1):40–48. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000070
279. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028–1035. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.012
280. Weiss KH, Askari FK, Czlonkowska A, et al. Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):869–876. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30293-5
281. Williams JR, Trias E, Beiby PR, et al. Copper delivery to the CNS by CuATSM effectively treats motor neuron disease in SOD(G93A) mice co-expressing the Copper Chaperone-for-SOD. *Neurobiol Dis.* 2016;89:1–9. doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.020.
282. Wong W. Managed care considerations to improve health care utilization for patients with ALS. *Am J Manag Care.* 2023;29(7S):S120–S126. doi: 10.37765/ajmc.2023.89388
283. Wu L, Meng F, Dong L, et al. Disulfiram and BKM120 in combination with chemotherapy impede tumor progression and delay tumor recurrence in tumor initiating cell-rich TNBC. *Sci Rep.* 2019;9(1):236. doi: 10.1038/s41598-018-35619-6
284. Xie J, Yang Y, Gao Y, He J. Cuproptosis: mechanisms and links with cancer. *Mol Cancer.* 2023;22(1):46. doi: 10.1186/s12943-023-01732-y
285. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23(3):369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
286. Xiao Y, Chen DI, Zhang X, et al. Molecular study on copper-mediated tumor proteasome inhibition and cell death. *Int J Oncol.* 2010;37(1):81–87. doi: 10.3892/ijo_00000655
287. Xu Y, Liu SY, Zeng L, et al. Enzyme-engineered nonporous copper(I) coordination polymer nanoplatfor for cuproptosis-based synergistic cancer therapy. *Adv Mater.* 2022;34(43):e2204733. doi: 10.1002/adma.202204733
288. Yadav D, Lee JY, Puranik N, et al. Modulating the ubiquitin–proteasome system: a therapeutic strategy for autoimmune diseases. *Cell.* 2022;11(7):1093. doi: 10.3390/cells11071093
289. Yaman M, Kaya G, Simsek M. Comparison of trace element concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):220–228. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00742.x
290. 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. doi: 10.1038/s41422-022-00642-w
291. Yan HF, Zou T, Tuo Q-Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):49. doi: 10.1038/s41392-020-00428-9
292. Yang H, Chen X, Li K, et al. Repurposing old drugs as new inhibitors of the ubiquitin–proteasome pathway for cancer treatment. *Semin Cancer Biol.* 2021;68:105–122. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.12.013
293. Yoshii J, Yoshiji H, Kuriyama S, et al. The copper-chelating agent, trientine, suppresses tumor development and angiogenesis in the murine hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2001;94(6):768–773. doi: 10.1002/ijc.1537
294. Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood.* 2020;136(6):726–739. doi: 10.1182/blood.2019002907
295. Zhang H, Chen D, Ringler J, et al. Disulfiram treatment facilitates phosphoinositide 3-kinase inhibition in human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2010;70(10):3996–4004. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3752
296. Zheng J, Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis. *Cell Metab.* 2020;32(6):920–937. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.011
297. Zheng P, Zhou C, Lu L, et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:271. doi: 10.1186/s13046-022-02485-0
298. Zhuo X, Liu Z, Aishajiang R, et al. Recent progress of copper-based nanomaterials in tumor-targeted photothermal therapy/photodynamic therapy. *Pharmaceutics.* 2023;15(9):2293. doi: 10.3390/pharmaceutics15092293

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Алексей Борисович Чухловин, д-р мед. наук;
eLibrary SPIN: 3050-7030; e-mail: alexei.chukh@mail.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),
Military Medical Academy named after S.M. Kirov;
address: Russia, 194044 Saint Petersburg, Academician
Lebedev str., 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Alexey B. Chuklovin, MD, Dr. Sci. (Medicine);
eLibrary SPIN: 3050-7030; e-mail: alexei.chukh@mail.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

УДК 615.015.16:612.563(07)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641856>

Инфракрасная видеозапись динамики локальной температуры кожи пациента в месте инъекции как перспективный диагностический документ (в память о профессоре Эдварде Фрэнсисе Джоне Ринге)

А.Л. Ураков^{1, 2}¹ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия;² Институт термологии, Ижевск, Россия

АННОТАЦИЯ

Некоторые лекарственные средства в форме раствора для инъекции, считающиеся сегодня качественными, до сих пор вызывают постинъекционные некрозы и абсцессы. Факторы, способствующие появлению этих локальных постинъекционных осложнений, до конца не установлены, поэтому угроза развития некрозов и абсцессов в местах инъекций лекарств сохраняется. В начале XXI в. было установлено, что предвестником развития постинъекционного некроза и абсцесса является очаг яркой выраженной и стойкой локальной гипертермии, формирующийся вокруг прокола кожи инъекционной иглой в месте инъекции лекарственного раствора и сохраняющийся дольше 3–5 мин. В связи с этим для своевременной диагностики предвестника локальных постинъекционных осложнений с целью своевременного их предотвращения было предложено осуществлять тепловизионную регистрацию локальной температуры кожи пациентов в местах инъекций лекарственных препаратов. Тепловизионный мониторинг инфракрасного излучения кожи пациентов в местах лекарственных инъекций как способ оценки их безопасности впервые был предложен при катетеризации подкожных вен в 2009 г. в России. В то время тепловизоры обеспечивали получение только отдельных цветных фотоснимков и только с интервалом в несколько десятков секунд между ними. Непосредственная тепловизионная видеорегистрация была невозможна. Первая видеозапись динамики локальной температуры выбранной части поверхности тела пациента была сделана с экрана тепловизора с помощью цифровой кинокамеры. Такой фильм как перспективный диагностический документ был впервые публично продемонстрирован в 2013 г. в Варшаве на международном семинаре. Первый патент на тепловизионную видеорегистрацию динамики локальной температуры поверхности тела пациента при медицинской помощи как диагностический документ, архивируемый в цифровом варианте в индивидуальном USB-флеш-накопителе, был выдан в России в середине 2017 г.

Ключевые слова: лекарство; инъекция; постинъекционный инфильтрат; абсцесс; некроз; локальная гипертермия; инфракрасная визуализация.

Как цитировать

Ураков А.Л. Инфракрасная видеозапись динамики локальной температуры кожи пациента в месте инъекции как перспективный диагностический документ (в память о профессоре Эдварде Фрэнсисе Джоне Ринге) // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 325–335. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641856>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641856>

Infrared video recording of local skin temperature changes at the injection site as a prospective diagnostic document (in memory of Professor Edward Francis John Ring)

Aleksandr L. Urakov^{1, 2}

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

² Institute of Thermology, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

Despite advancements in drug formulation and administration, some injectable drugs currently considered high-quality continue to cause post-injection necrosis and abscesses. The factors contributing to these localized complications remain unclear, and the risk of necrosis and abscess at injection sites persists. Early in the 21st century, it was discovered that the precursor to post-injection necrosis and abscess formation is a focus of pronounced and persistent local hyperthermia. This hyperthermic zone forms around the skin puncture made by the injection needle and persists for more than 3–5 minutes. To enable timely diagnosis and prevention of these complications, thermal imaging was proposed as a method for monitoring local skin temperature at injection sites. Thermal monitoring of infrared radiation at injection sites as a drug safety assessment method was first proposed in 2009 in Russia during subcutaneous vein catheterization. At that time, thermal imagers could only capture individual color snapshots at intervals of tens of seconds, making continuous thermal video recording infeasible. The first continuous video recording of the changes in local skin temperature at injection sites was achieved by filming the screen of a thermal imager using a digital video camera. This approach was first presented as a prospective diagnostic document during an international seminar in Warsaw in 2013. Subsequently, the first patent for thermal video recording of dynamic local skin temperature during medical procedures, archived digitally on a USB flash drive, was granted in Russia in mid-2017.

Keywords: drug; injection; post-injection infiltrate; abscess; necrosis; local hyperthermia; infrared imaging.

To cite this article

Uraikov AL. Infrared video recording of local skin temperature changes at the injection site as a prospective diagnostic document (in memory of Professor Edward Francis John Ring). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):325–335. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641856>

ВВЕДЕНИЕ

При госпитальном лечении многих болезней врачи всего мира сегодня отдают предпочтение лекарственным препаратам в форме раствора для инъекции и вводят их в организм пациентов преимущественно путем внутривенных инъекций [1–4]. Внутривенные инъекции лидируют по частоте применения в клинических условиях по сравнению с внутримышечными и другими инъекциями несмотря на трудоемкость и сложность процедуры инъекций лекарств в венозную кровь. Этот парадокс объясняется тем, что у медицинских работников бытует мнение о том, что «правильно» выполненная внутривенная инъекция уменьшает вероятность развития постинъекционного некроза и абсцесса по сравнению с внутримышечной и особенно подкожной инъекцией лекарства [5–7]. Дело в том, что постинъекционные некрозы и абсцессы — это не просто осложнения лекарственной терапии, а симптомы лекарственной болезни (ятрогенной болезни). Медицинские работники опасаются обвинений в причинении вреда пациентам в виде ятрогенной болезни, вызванной инъекцией лекарств [8, 9]. В настоящее время вероятность развития постинъекционных некрозов и абсцессов можно лишь минимизировать, но нельзя исключить полностью. Это вызвано тем, что современный стандарт качества лекарств в форме раствора для инъекций не включает контроль их осмотической активности и местного раздражающего действия на кожу, подкожно-жировую клетчатку, сосудистую стенку и даже кровь [4, 6, 7, 10, 11]. В связи с этим некоторые лекарственные препараты в форме раствора для инъекции, считающиеся сегодня качественными, могут иметь чрезмерно большую гипертоническую активность и/или содержать в своем составе прижигающие средства. Такие лекарства оказывают местное раздражающее и некротическое действие, которое иногда может стать причиной постинъекционного некроза тканей и абсцесса [4, 8, 9–15].

Почему внутрикожные, подкожные и внутримышечные инъекции современных лекарственных растворов более опасны постинъекционными локальными осложнениями, чем внутривенные инъекции? Это объясняется особенностями реологии лекарственных растворов в непрерывно перемещающейся коллоидной жидкости (крови) и в неподвижной очень плотной ткани (клетчатке). При инъекциях лекарств в неподвижные и очень плотные ткани типа клетчатки лекарства не рассасываются моментально. Более того, лекарственный раствор может сформировать медикаментозный инфильтрат, задерживающийся в клетчаточной ткани до 5 мин и дольше, оказывая на нее непрерывное местное раздражающее действие из-за физико-химических свойств, отличающихся от аналогичных свойств живых тканей [8, 10–19]. При внутривенных инъекциях лекарственный раствор вводится в поток перемещающейся крови и тут же удаляется с ней от места инъекции, попутно перемешиваясь с кровью, которая

еще и разводит лекарственный раствор [20–22]. Тем не менее и при внутривенных инъекциях некоторые лекарства в растворах для инъекций, считающиеся сегодня качественными, тоже могут вызывать постинъекционные осложнения. Было показано, что вероятность развития постинъекционных осложнений выше при непрерывном введении лекарств в венозную кровь с помощью установленных внутрисосудистых катетеров [13, 23, 24].

В связи с выше изложенным уместно вспомнить, что «...еще в XVI в. от Рождества Христова Парацельс написал, что „Все есть яд, ничто не лишено ядовитости, и все есть лекарство — одна только доза делает вещество ядом или лекарством“». Кроме этого, в Священном Писании *не указано*, что Бог создал человека с «путями», предназначенными для введения в его тело лекарственных средств, т. е. ядов [4]. Из этого следует, что Бог не создавал человека для инъекций современных лекарственных препаратов. Нет естественных путей для безопасного введения современных «растворов для инъекций». Теоретически из этого можно заключить, что инъекции не совсем естественны и могут нести определенную угрозу здоровью людей.

Температура человека как индикатор состояния его здоровья

Организм теплокровных животных и человека имеет свойство воспаляться при неблагоприятных воздействиях. Воспаление для них — это универсальная защитная реакция, один из объективных симптомов которой является гипертермия (жар). Поскольку все лекарства чужды организму человека, а часть лекарственных растворов оказывает местное раздражающее действие, инъекции отдельных лекарственных препаратов в плотные ткани могут формировать неподвижные медикаментозные инфильтраты на длительный промежуток времени. В таких случаях лекарства могут оказывать местное раздражающее действие, схожее с местным раздражающим действием горчичников и экстрактов жгучего перца. В связи с этим чрезмерно длительное сохранение постинъекционных медикаментозных инфильтратов в тканях может вызывать в них локальное воспаление обратимого характера, которое при увеличении продолжительности взаимодействия лекарства с тканями усиливается и приобретает необратимый характер, который завершается ожогом (некрозом) тканей, а затем постинъекционным абсцессом. Иногда этот процесс сопровождается формированием синдрома Николау, который проявляется локальной эритемой, сочетающейся с очень сильной жгучей болью [25].

По этим причинам состояние тканей в местах инъекций требует внимательного отношения во всех случаях. Однако длительное время отсутствовали медицинские стандарты получения соответствующих диагностических данных, так как не были открыты главные факторы развития постинъекционных абсцессов и некрозов. Лишь в начале XXI в. в России было установлено, что развитие

постинъекционных некрозов и абсцессов минимизируется в случаях, когда полное рассасывание постинъекционного медикаментозного инфильтрата завершается в срок до 1,5 мин после инъекции, а в случаях, когда полное рассасывание постинъекционного медикаментозного инфильтрата завершается не ранее 3 мин после инъекции, вероятность развития постинъекционного воспалительного инфильтрата с болевым синдромом увеличивается. В случаях, когда постинъекционный медикаментозный инфильтрат сохраняется в тканях более 5 мин, развитие постинъекционного некроза и абсцесса становится неизбежным [10, 11]. Также российскими исследователями было показано, что из всех известных факторов, ассоциированных с постинъекционными некрозами и абсцессами, наиболее важную роль играет чрезмерно высокая гипертоническая активность лекарственных растворов, которая очень часто присуща растворам с концентрацией ингредиентов более 10 % [4, 10, 11, 14, 24–28].

Поскольку один из самых ранних универсальных симптомов воспаления и болезни в организме человека — повышение температуры (гипертермия или жар), термометрия и термография давно привлекли внимание исследователей, занимающихся диагностикой и лечением болезней [29–34]. Показано, что в настоящее время наиболее безопасным, точным и информативным методом медицинской термометрии является регистрация локальной температуры кожи в инфракрасном диапазоне спектра излучения тканей с помощью тепловизора [35–38].

Неоценимый вклад в развитие медицинской термологии внес профессор Эдвард Фрэнсис Джон Ринг (Edward Francis John Ring) из Университета Гламоргана (Понтипридд, Уэльс, Великобритания) [39] (рис. 1).

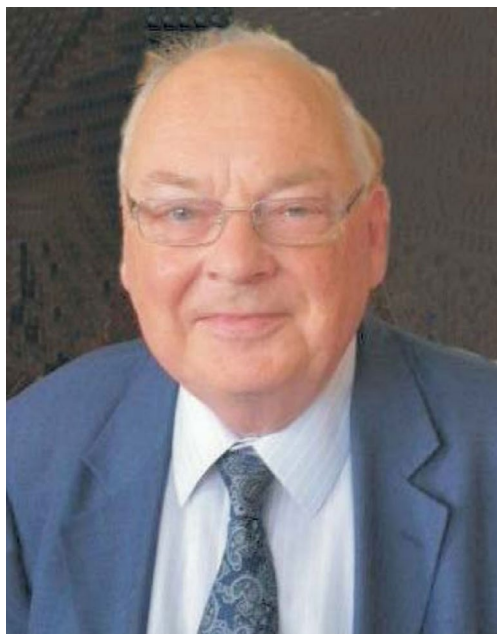


Рис. 1. Профессор Эдвард Фрэнсис Джон Ринг (1935–2019)

Fig. 1. Professor Edward Francis John Ring (1935–2019)

Профессор Э.Ф. Ринг был одним из основателей Европейской ассоциации термологии (European Association of Thermology, EAT) и первого Международного колледжа термологии. Он также создал базовую структуру, которая способствовала пониманию температурных явлений в медицине. Первоначально работая с инфракрасным радиометром в отделе фармакологии, анализируя колебания температуры в экспериментах на животных и испытаниях лекарственных средств, он увлекся инфракрасной термографией и в 1970-х гг. предложил стандарты для получения и анализа температурных изображений биологических объектов. Э.Ф. Ринг трижды занимал пост президента EAT, дважды — генерального секретаря и один раз — вице-президента. Он организовал две европейские конференции по медицинской термологии в 1982 и 1994 гг. в своем родном городе Бате, выступал с лекциями на многочисленных конференциях по термологии по всему миру и стал почетным членом 6 национальных термологических обществ, включая пожизненное почетное членство в Европейской ассоциации термологии [40].

В России первые сообщения о зависимости фармакологических эффектов локально применяемых лекарственных средств от локальной температуры тканей в местах взаимодействия появились в 1983 г. Вскоре такое направление исследований получило название термофармакологии, а затем температурной фармакологии [41–44]. Первые систематизированные представления о динамике локальной температуры кожи в местах инъекций лекарств при локальных постинъекционных воспалениях, некрозах и абсцессах были сформированы в самом начале XXI в. в России благодаря экспериментам на живых бодрствующих поросятах [45–49]. Сообщалось, что при безопасных инъекциях лекарственных растворов кожа в местах инъекций кратковременно охлаждается, поскольку лекарства традиционно вводились при комнатной температуре. Через несколько секунд после инъекций температура кожи в области инъекций нормализуется, и очаг локальной гипертермии в коже не формируется. Другое дело, когда производится инъекция агрессивного лекарственного раствора (например, раствора 10 % кальция хлорида или раствора 10 % натрия хлорида). В таких случаях сразу после инъекции участок кожи вокруг места ее прокола инъекционной иглой начинает нагреваться и в нем формируется очаг стойкой и выраженной локальной гипертермии, который затем трансформируется в постинъекционный некроз.

Тепловизорная регистрация инфракрасного излучения кожи пациентов в местах инъекций как способ оценки их безопасности была впервые предложена при катетеризации подкожных вен в 2009 г. также российскими исследователями [50].

Тепловизорная видеорегистрация динамики локальной температуры пальцев руки человека как диагностический

документ при оказании неотложной медицинской помощи была впервые публично продемонстрирована 1 июля 2013 года в Варшаве профессором А.Л. Ураковым участникам семинара «Достижения инфракрасного тепловидения в медицине» [30] (рис. 2).

Во время доклада был продемонстрирован тепловизорный фильм о динамике локальной температуры пальцев руки пациента, находившего в состоянии клинической смерти и считавшегося умершим. Фильм был снят с экрана тепловизора с помощью цифровой кинокамеры до, во время и после наложения жгута на плечо руки «умершего» пострадавшего. Инфракрасное видео зафиксировало снижение локальной температуры в кончиках пальцев руки к концу 2-й минуты после наложения жгута и последующее повышение температуры в кончиках пальцев руки после снятия жгута. Это было удивительно, поскольку сердце пациента не работало. Динамика температуры пальцев в условиях неработающего сердца была объяснена сохранением движения теплой крови в кровеносных сосудах благодаря сокращениям вен, снабженных венозными клапанами.

Тепловизорный фильм показал, что в условиях клинической смерти кровоснабжение в организме человека может сохраняться при неработающем сердце. Выявить это позволяет кратковременное наложение жгута на плечо

пострадавшего и инфракрасная видеорегистрация динамики локальной температуры в кончиках пальцев этой руки.

Перечень первых российских изобретений, относящихся к области медицинской термологии и температурной фармакологии

Заявка на первое изобретение в области температурной фармакологии была зарегистрирована в СССР в 1983 г. (RU 1263248). Сообщалось, что нагревание раствора 4 % калия хлорида до 42 °С усиливает его сосудосуживающее действие, поэтому орошение кровотока раны теплым раствором 4 % калия хлорида способствует гемостазу. Следующая заявка на изобретение была подана и зарегистрирована в СССР в 1986 г. (RU 1650103). Его суть заключается в применении противоишемических лекарственных средств в сочетании с локальным охлаждением ишемизированной конечности. Было показано, что локальное охлаждение конечности до 18–20 °С повышает ее устойчивость к ишемии за счет ингибирования аэробного обмена и улучшает кровоснабжение конечности за счет усиления сосудорасширяющего действия спазмолитических лекарственных средств.



Рис. 2. Участники семинара «Достижения инфракрасного тепловидения в медицине»: Анджей Юнг, Анна Юнг, Александр Ураков, Курт Аммер, Эдвард Фрэнсис Ринг. Варшава, 30 июня – 3 июля 2013 г.

Fig. 2. Participants of the “Advances in infrared thermography in medicine” seminar: Andrzej Jung, Anna Jung, Alexander Urakov, Kurt Ammer, Edward Francis Ring. Warsaw, June 30 – July 3, 2013

В последующие 25 лет были получены патенты на изобретения в области медицинской термологии и температурной фармакологии: «Способ лечения ларингоспазма» (RU 1783985), «Средство для фармакохолодовой терапии хронических ишемических поражений нижних конечностей» (RU 1797192), «Способ предотвращения холодового спазма кровеносных сосудов» (RU 2103957), «Способ лечения длительно незаживающих ран» (RU 2187287), «Способ фармакохолодовой анестезии по А.Л. Уракову» (RU 2204968), «Способ предотвращения постинъекционного некроза» (RU 2277415), «Способ лечения эмпиемы плевры по Н.С. Стрелкову» (RU 2308894), «Способ лечения облысения» (RU 2336881), «Способ обкалывания постинъекционного медикаментозного инфильтрата» (RU 2333001), «Способ повышения безопасности инъекций» (RU 2340361), «Способ подкожных инъекций гепарина» (RU 2341298), «Средство для растворения густого и липкого гноя» (RU 2360685), «Способ экспресс-удаления пятен крови с одежды» (RU 2371532), «Способ катетеризации локтевой вены и многократного внутривенного введения лекарств» (RU 2387465). Сущность каждого из этих изобретений заключалась в комбинации лекарственных средств с локальной гипо- или гипертермией с целью температурной коррекции фармакологических эффектов локально применяемых лекарств.

В 2008 г. в России было зарегистрировано изобретение «Способ оценки локальной токсичности лекарственных средств» (RU 2396562), в котором впервые было предложено использовать тепловизор для регистрации локальной температуры поверхности тела тепловизионного животного с целью оценки местного раздражающего действия лекарств при локальном применении. В частности, было предложено регистрировать динамику локальной температуры органа зрения бодрствующего поросенка после инстилляции в его конъюнктивальную полость выбранного лекарственного раствора.

В последующие годы в Российской Федерации ежегодно создавались изобретения, суть которых заключалась в тепловизионной оценке динамики локальной температуры различных участков тела пациента. До 2015 г. в Российской Федерации были зарегистрированы заявки на следующие изобретения: «Способ визуализации подкожных вен в инфракрасном диапазоне спектра излучения по А.А. Касаткину» (RU 2389429), «Способ обрезания крайней плоти» (RU 2394502), «Способ оценки раздражающего действия внутрисосудистых катетеров» (RU 2405585), «Способ определения стадии гипоксического повреждения и вероятности оживления по А.Л. Уракову» (RU 2422090), «Способ фуникулярной анестезии» (RU 2422164), «Способ катетеризации вен конечностей» (RU 2428220), «Способ и средство для удаления серной пробки» (RU 2468776), «Способ изготовления и установки стоматологической конструкции» (RU 2469640), «Способ определения микроциркуляторных повреждений при шоке и эффективности противошокового лечения»

(RU 2480183), «Способ защиты плода от гипоксического повреждения в родах» (RU 2503414), «Способ акушерского пособия при потугах» (RU 2502485), «Искусственный пищевой комок и способ использования искусственного пищевого комка для экспресс-оценки адаптации пациента к стоматологической конструкции» (RU 2533840), «Способ оценки компенсаторной реакции организма на острую гипоксию» (RU 2531924), «Способ инфракрасной диагностики структуры щеки» (RU 2544291), «Способ диагностики дисфункции височно-нижнечелюстного мышечного и суставного комплекса» (RU 2549499), «Способ инфракрасного скрининга новообразований молочных желез» (RU 2561302), «Способ инфракрасной визуализации инородных тел в кисти» (RU 2557687), «Способ лечения бруксизма» (RU 2593344), «Способ инъекции ботулотоксина в жевательные мышцы» (RU 2575735), «Способ инфракрасной оценки устойчивости пальцев рук к повторному охлаждению» (RU 2578091), «Способ инфракрасной дифференциальной экспресс-диагностики кровоподтека и ушиба мягких тканей» (RU 2577510), «Способ инфракрасной томографии поверхности тела при судебно-медицинском освидетельствовании живых лиц» (RU 2581718), «Способ инфракрасной оценки устойчивости пояснично-крестцового мышечного и суставного комплекса пациента к сгибательно-разгибательной нагрузке» (RU 2604957).

Во всех перечисленных изобретениях поставленные задачи решались на основе анализа динамика локальной температуры поверхности выбранных участков тела человека, регистрируемой с помощью тепловизора. Однако эти изобретения не предусматривали создание тепловизионного фильма как медицинского диагностического документа.

Изобретение диагностического документа в виде тепловизионного фильма о динамике локальной температуры поверхности тела человека

В декабре 2015 г. была зарегистрирована заявка на выдачу патента на изобретение под названием «Способ инфракрасной диагностики гипоксии плода в родах» (RU 2622594), патент был выдан 16.06.2017. В соответствии с формулой этого изобретения сначала определяют температуру тела матери. При температуре тела выше 37,2 °C прогнозируют повышенную потребность плода в кислороде. Далее осуществляют непрерывную динамическую тепловизионную видеорегистрацию температуры поверхности головы плода в процессе акта вагинальных родов в диапазоне температур 32–42 °C. Видеорегистрацию осуществляют с помощью тепловизора с функцией цветного изображения поверхности видимой ее части на экране в цветах от красного до фиолетового. При выходе поверхности головы плода из родовых путей наружу ее сразу же начинают обдувать потоком сухого

воздуха с температурой 25 °С. В качестве обдувающего устройства используют бытовой фен с функцией создания равномерного потока холодного воздуха. Размещают фен выше или ниже головы плода без экранирования инфракрасного изображения головы на экране тепловизора. Обдувают голову с расстояния 10–15 см с интенсивностью потока воздуха, обеспечивающего в срок от 3 до 5 с понижением температуры поверхности головы на несколько градусов. При равномерности температуры видимой поверхности, либо при локальной гипертермии над стреловидным швом или родничком делают вывод об отсутствии гипоксии у плода. При снижении температуры в одном из этих участков на 0,1 °С ниже температуры поверхности соседних участков поверхности головы делают заключение о гипоксии плода. Обдувание головы плода воздухом комнатной температуры и тепловизионную видеорегистрацию динамики температуры продолжают вплоть до рождения плода. Тепловизионный видеофильм архивируют в цифровом варианте в индивидуальном USB-флеш-накопителе [51, 52].

Иными словами, в середине 2017 г. в Российской Федерации был выдан патент на первое изобретение, заключающееся в создании тепловизионной видеорегистрации динамики локальной температуры поверхности головы плода в процессе вагинальных родов. Факт выдачи патента на такое изобретение подтверждает, что зарождение такого типа диагностического документа началось в России.

В период с 2015 по 2023 г. в Российской Федерации были созданы следующие изобретения, относящиеся к медицинской терминологии и температурной фармакологии: «Способ инфракрасной оценки адаптации космонавтов к длительным межпланетным пилотируемым полетам» (RU 2621305), «Способ инфракрасной оценки устойчивости человека к кровопотере» (RU 2619789), «Способ инфракрасной диагностики прорезывания молочного зуба у ребенка» (RU 2621534), «Способ инфракрасной флебографии» (RU 2638458), «Термографометрическая рулетка» (RU 2655741), «Зимний автомат Калашникова с термоизолирующим покрытием и комплект герметичной пластиковой упаковки к нему» (RU 2714959), «Компрессионная охлаждающая маска для лица» (RU 2682473), «Зимний спусковой механизм снайперской винтовки» (RU 2680365), «Устройство для закрывания спусковой скобы снайперской винтовки» (RU 2684952), «Зимняя камуфляжная меховая муфта для руки снайпера» (RU 2677070), «Зимняя снайперская винтовка» (RU 2687227), «Зимний гаечный ключ» (RU 2695737), «Меховая муфта для теплоизоляции руки снайпера при стрельбе из снайперской винтовки» (RU 2714948), «Зимняя камуфляжная меховая муфта для руки снайпера» (RU 2755113), «Зимняя рукавица с внутренним подогреваемым карманом» (RU 2709633), «Декоративная наклейка для теплоизоляции зубов» (RU 2698349), «Способ инфракрасной диагностики добавочной доли молочной железы» (RU 2727029),

«Аэрозоль для ингаляции при обструктивном бронхите» (RU 2735502), «Средство для пилинга при гиперкератозе стоп» (RU 2730451), «Аэрозоль для инвазивной механической вентиляции легких при COVID-19» (RU 2742505), «Утепленная кнопка клапанного рычага клавиатуры саксофона» (RU 2753068), «Теплый щелочной раствор перекиси водорода для внутрилегочной инъекции» (RU 2807851).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, некоторые лекарственные препараты в лекарственной форме раствора для инъекции, считающиеся сегодня качественными, могут являться причиной развития постинъекционных некрозов и абсцессов. Такие локальные постинъекционные осложнения снижают безопасность лекарственной терапии многих болезней особенно при многократных курсовых инъекциях при госпитальном лечении. В начале XXI в. в опытах на бодрствующих поросятах было установлено, что предвестником постинъекционного некроза и абсцесса является очаг локальной гипертермии, образующийся вокруг места прокола кожи инъекционной иглой сразу после инъекции. В 2009 г. для своевременной диагностики предвестника локальных постинъекционных осложнений было предложено осуществлять тепловизионную регистрацию инфракрасного излучения кожи пациента в месте инъекции. В 2013 г. в Варшаве была публично продемонстрирована первая тепловизионная видеозапись динамики локальной температуры пальцев руки пациента при оказании неотложной медицинской помощи в состоянии клинической смерти как диагностический документ о наличии кровоснабжения в его организме при отсутствии сердцебиения. В декабре 2015 г. в Российской Федерации была зарегистрирована первая заявка на выдачу патента на изобретение «Способ инфракрасной диагностики гипоксии плода в родах» (RU 2622594, 16.06.2017). Этим было положено начало тепловизионной видеорегистрации динамики локальной температуры кожи человека как диагностического медицинского документа, который было предложено архивировать в цифровом варианте в индивидуальном USB-флеш-накопителе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest. The author declares no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The author declares that he received no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Waitt C., Waitt P., Pirmohamed M. Intravenous therapy // *Postgrad Med J*. 2004. Vol. 80, N 939. P. 1–6. doi: 10.1136/pmj.2003.010421
2. Baye N.D., Teshome A.A., Ayenew A.A., et al. Incidence, time to occurrence and predictors of peripheral intravenous cannula-related complications among neonates and infants in Northwest Ethiopia: an institutional-based prospective study // *BMC Nurs*. 2023. Vol. 22, N 1. P. 11. doi: 10.1186/s12912-022-01164-x
3. Can A.T., Hermens D.F., Lagopoulos J. A unique case of very low-dose subcutaneous ketamine use: Maintenance option of ketamine for treatment-resistant depression // *Clin Case Rep*. 2022. Vol. 10, N 12. P. e6675. doi: 10.1002/ccr3.6675
4. Ураков А.Л. Лекарства в фармацевтической форме «раствор для инъекций» и инъекционное введение лекарств: преимущества и ограничения // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 2. С. 79–84. EDN: PJUCGM doi: 10.17816/RCF17279-84
5. Mebazaa A., Motiejunaite J., Gayat E., et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European society of cardiology heart failure long-term registry // *Eur J Heart Fail*. 2018. Vol. 20, N 2. P. 332–341. doi: 10.1002/ehfj.991
6. Бородинский В.С., Шохет А.Е., Пинчук А.С., и др. Современные методы лечения постинъекционных абсцессов // *Клиническая хирургия* (1962). 1989. № 4. С. 25–27.
7. Schneider P.J. A review of the safety of intravenous drug delivery systems // *Hospital Pharmacy*. 1999. Vol. 34, N 9. P. 1044–1056. doi: 10.1177/001857879903400906
8. Ватулин В.В. Клинико-фармакологические возможности в повышении эффективности и безопасности регионарного введения растворов лекарственных средств в пальцы кисти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2006. 129 с. EDN: MGLDXA
9. Елхов И.В. Хирургическое лечение постинъекционных абсцессов мягких тканей и фармакологические возможности в повышении эффективности и безопасности инъекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2007. 138 с.
10. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Постинъекционные кровоподтеки, инфильтраты, некрозы и абсцессы могут вызывать лекарства из-за отсутствия контроля их физико-химической агрессивности // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 5. С. 5. EDN: PKWRSH
11. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Шубина З.В., и др. Гипертоническая активность растворов для инъекций может являться причиной постинъекционных осложнений (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12, № 2. С. 164–173. EDN: GDSJTI doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173
12. Гасников К.В. Клинико-фармакологическая коррекция динамики постинъекционных подкожно-жировых инфильтратов при инъекциях болеутоляющих средств, назначаемых в детской хирургии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2007. 176 с. EDN: YPENHD
13. Касаткин А.А. Диагностика и профилактика осложнений катетеризации периферических вен в отделении анестезиологии и реанимации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2011. 179 с.
14. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Ловцова Л.В., и др. Осмотическая активность и безопасность инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018. Т. 81, № 10. С. 15–19. EDN: SKZDVR doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-15-19
15. Kasatkin A.A., Urakov A.L., Lukoyanov I.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection // *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2016. Vol. 7, N 1. P. 26–28. EDN: WTBHTB doi: 10.4103/0976-500X.179359
16. Urakov A.L. Nicolau Syndrome: Necrotic activity of drugs and ways to prevent post-injection abscesses (In memory of Professor László A Gömze) // *Creative Surgery and Oncology*. 2022. Vol. 12, N 2. P. 159–163. EDN: SGYAXG doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-159-163
17. Klingmann V., Vallet T., Münch J., et al. Dosage forms suitability in pediatrics: Acceptability of antibiotics in a German hospital // *Antibiotics*. 2023. Vol. 12, N 12. P. 1709. EDN: VNMXAR doi: 10.3390/antibiotics12121709
18. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Альес М.Ю., и др. Физико-химическая активность растворов как составная часть механизма местного действия лекарств // *Фармация*. 2019. Т. 68, № 6. С. 42–49. EDN: ZPGJKD doi: 10.29296/25419218-2019-06-08
19. Usach I., Martinez R., Festini T., Peris J.E. Subcutaneous injection of drugs: Literature review of factors influencing pain sensation at the injection site // *Adv Ther*. 2019. Vol. 36, N 11. P. 2986–2996. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6
20. Ураков А.Л. Промывание сосудистых катетеров и вен раствором четырёхпроцентного натрия гидрокарбоната предотвращает их закупорку тромбами // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-3. С. 486–490. EDN: RCHRRN
21. Zijlstra E., Jahnke J., Fischer A., et al. Impact of injection speed, volume, and site on pain sensation // *J Diabetes Sci Technol*. 2018. Vol. 12, N 1. P. 163–168. doi: 10.1177/1932296817735121
22. Urakov A., Urakova N. Rheology and physical-chemical characteristics of the solutions of the medicines // *Journal of Physics: Conference Series*. 2015. Vol. 602, N 1. P. 012043. EDN: UFSQVB doi: 10.1088/1742-6596/602/1/012043
23. Dechant J.E. Complications of intravascular injection and catheterization. In: *Complications in equine surgery*. Chapter 3. Rubio-Martinez L.M., Hendrickson D.A., editors. 2021. P. 16–24. doi: 10.1002/9781119190332.ch3
24. Urakov A., Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their injection site: What we don't use to prevent post-injection abscesses // *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021. Vol. 33, N 59B. P. 647–650. EDN: QSLGXF doi: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428
25. Urakov A., Urakova N. Inflammation, infiltration, necrosis, abscess and Nicolau syndrome after injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is the reason? // *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2022. Vol. 34, N 19A. P. 34–38. EDN: ZWOBJW doi: 10.9734/jpri/2022/v34i19A35803
26. Urakov A.L., Urakova N.A., Reshetnikov A.P. Physical-chemical properties of antibiotic drugs: What we miss in our research. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:158–159. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.08.005
27. Urakov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties // *Epítőanyag Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015. Vol. 67, N 1. P. 2–6. EDN: XSSRIZ doi: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1

28. Urakov A.L. Development of new materials and structures based on managed physical-chemical factors of local interaction // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2016. Vol. 123. P. 012008. EDN: WPTYDB doi: 10.1088/1757-899X/123/1/012008
29. Wojciechowski J., Holm J., Zachrisson B.F. Thermography and phlebography in the detection of incompetent perforating veins // Acta Radiol Diagn (Stockh). 1982. Vol. 23, N 3A. P. 199–201. doi: 10.1177/028418518202303a04
30. Urakov A.L., Urakova N.A., Kasatkin A.A. Dynamics of temperature and color in the infrared image fingertips hand as indicator of the life and death of a person. Lecture notes of the ICB seminar “Advances of infra-red thermal imaging in medicine”; Warsaw, 30 June – 3 July 2013. Warsaw, 2013. P. 99–101.
31. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A. Safe injections of antimicrobial drugs // J Infect Prevent. 2013. Vol. 14, N 1. P. 9.
32. Urakov A.L., Urakova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety // Thermology International. 2013. Vol. 23, N 2. P. 70–72.
33. Hildebrandt C., Raschner C., Ammer K. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria // Sensors (Basel). 2010. Vol. 10, N 5. P. 4700–4715. doi: 10.3390/s100504700
34. Urakov A., Urakova N. Temperature of the site of injection in subjects with suspected “injection’s disease” // Thermology International. 2014. Vol. 24, N 2. P. 63–64.
35. Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova N.A., Ammer K. Infrared thermographic investigation of fingers and palms during and after application of cuff occlusion test in patients with hemorrhagic shock // Thermology International. 2014. Vol. 24, N 1. P. 5–10.
36. Urakov A.L., Ammer K., Urakova N.A., et al. Infrared thermography can discriminate the cause of skin discolourations // Thermology International. 2015. Vol. 25, N 4. P. 209–215. EDN: YUZYUB
37. Urakov A., Gurevich K., Alies M., et al. The tissue temperature during injection of drug solution into it as an integral indicator of rheology // Journal of Physics: Conference Series. 2020. Vol. 1527, N 1. P. 012003. EDN: IAUVXH doi: 10.1088/1742-6596/1527/1/012003
38. Urakov A., Urakova N., Samorodov A.V., et al. Thermal imaging of local skin temperature as part of quality and safety assessment of injectable drugs // Heliyon. 2024. Vol. 10, N 1. P. e23417. EDN: DZQJJW doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23417
39. Ammer K., Pascoe D., Purohit R.C., et al. Prof Edward Francis John Ring 1935–2019 // Thermology International. 2019. Vol. 29, N 3. P. 108–114.
40. Ring E.F.J., Phillips B., editors. Recent advances in medical thermology. New York: Springer, 1984. 724 p. doi: 10.1007/978-1-4684-7697-2
41. Urakov A.L., Ushnurtsev S.A., Zamost’ianova G.B. Effect of hypothermia and anti-angina preparations with malonate-like action on myocardial glycolysis and oxidative phosphorylation // Farmakologiya i Toksikologiya. 1983. Vol. 46, N 1. P. 51–54. (In Russ.)
42. Ураков А.Л. Охлаждать или нагревать? Природа. 1986. № 9. С. 121.
43. Ураков А.Л. Рецепт на температуру. Ижевск: Удмуртия, 1988. 80 с.
44. Urakov A.L. How temperature pharmacology was formed: History in personalities // Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2020. Vol. 10, N 4-s. P. 226–231. doi: 10.22270/jddt.v10i4-s.4208
45. Urakov A.L., Dementyev V.B., Urakova N.A., et al. Clinical significance of physical-chemical processes determining qualitative and quantitative characteristics of post-injection diffusion of drug solutions in patient’s soft tissues // Chemical Physics and Mesoscopy. 2007. Vol. 9, N 2. P. 105–111. EDN: PVSYWJ
46. Бендерская Е.Ю. Влияние показателей объема, концентрации, вязкости, температурного режима, осмотической и кислотной активности растворов некоторых вакцин на их местную токсичность при подкожных инъекциях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2009. 173 с. EDN: QERDFJ
47. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Использование тепловизора для оценки постинъекционной и постинфузионной локальной токсичности растворов лекарственных средств // Проблемы экспертизы в медицине. 2009. Т. 9, № 1. С. 27–29. EDN: OKFCCL
48. Иванова Л.Б. Влияние величины объема, осмотической активности и температуры растворов лекарственных средств на их постинъекционную локальную токсичность для подкожно-жировой клетчатки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2009. 187 с.
49. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Локальное постинъекционное воспаление тканей как защитная реакция организма // Вестник уральской медицинской академической науки. 2009. Т. 2, № 25. С. 305–306.
50. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Уракова Т.В., Касаткин А.А. Мониторинг инфракрасного излучения в области инъекции как способ оценки степени локальной агрессивности лекарств и инъекторов // Медицинский альманах. 2009. № 3. С. 133–136. EDN: KVQXSL
51. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Диагностика внутриутробной гипоксии головного мозга новорожденного с помощью тепловизионной видеозаписи // Медицинская техника. 2014. № 3. С. 1–6. EDN: SFIXVT
52. Urakova N.A., Urakov A.L. Diagnosis of intrauterine newborn brain hypoxia using thermal imaging video // Biomedical Engineering. 2014. Vol. 48, N 3. P. 111–115. doi: 10.1007/s10527-014-9432-3

REFERENCES

1. Waitt C, Waitt P, Pirmohamed M. Intravenous therapy. *Postgrad Med J*. 2004;80(939):1–6. doi: 10.1136/pmj.2003.010421
2. Baye ND, Teshome AA, Ayenew AA, et al. Incidence, time to occurrence and predictors of peripheral intravenous cannula-related complications among neonates and infants in Northwest Ethiopia: an institutional-based prospective study. *BMC Nurs*. 2023;22(1):11. doi: 10.1186/s12912-022-01164-x
3. Can AT, Hermens DF, Lagopoulos J. A unique case of very low-dose subcutaneous ketamine use: Maintenance option of ketamine for treatment-resistant depression. *Clin Case Rep*. 2022;10(12):e6675. doi: 10.1002/ccr3.6675

4. Urakov AL. Medicines in pharmaceutical form "solution for injection" and the injection of drugs: advantages and limitations. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):79–84. EDN: PJUCGM doi: 10.17816/RCF17279-84
5. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European society of cardiology heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):332–341. doi: 10.1002/ejhf.991
6. Borodyansky VS, Shokhet AE, Pinchuk AS, et al. Current methods of treating post-injection abscesses. *Clinical Surgery (1962)*. 1989;(4):25–27.
7. Schneider PJ. A review of the safety of intravenous drug delivery systems. *Hospital Pharmacy*. 1999;34(9):1044–1056. doi: 10.1177/001857879903400906
8. Vatulin VV. *Clinical and pharmacologic opportunities in improving the efficacy and safety of regional administration of drug solutions into the fingers of the hand*. [dissertation abstract]. Saransk; 2006. 129 p. (In Russ.)
9. Elhov IV. *Surgical management of postinjection soft tissue abscesses and pharmacologic options in improving efficacy and safety of injections*. [dissertation abstract]. Ufa; 2007. 138 p. (In Russ.)
10. Urakov AL, Urakova NA. Postinjection bruising, infiltration, necrosis and abscess from medicines due to lack of control of physical and chemical aggressive. *Modern problems of science and education*. 2012;(5):5. EDN: PKWRSH
11. Urakov AL, Urakova NA, Shubina ZV, et al. Hypertonic activity of injection solutions may be the cause of post-injection complications (review). *Drug Development & Registration*. 2023;12(2):164–173. EDN: GDSJTI doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-164-173
12. Gasnikov KV. *Clinical and pharmacologic correction of the dynamics of postinjection subcutaneous fatty infiltrates during injection of painkillers administered in pediatric surgery*. [dissertation abstract]. Ufa. 2007. 176 p. (In Russ.) EDN: YPEHHD
13. Kasankin AA. *Diagnosis and prevention of complications of peripheral vein catheterization in the anesthesiology and intensive care unit*. [dissertation abstract]. Ekaterinburg. 2011. 179 p. (In Russ.)
14. Urakov AL, Urakova NA, Lovtsova LV, et al. Osmotic activity and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in injection medicinal forms. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(10):15–19. EDN: SKZDVR doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-15-19
15. Kasatkin AA, Urakov AL, Lukoyanov IA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2016;7(1):26–28. EDN: WTBHTB doi: 10.4103/0976-500X.179359
16. Urakov AL. Nikolau Syndrome: Necrotic activity of drugs and ways to prevent post-injection abscesses (In memory of Professor László A Gömze). *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):159–163. EDN: SGYAXG doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-159-163
17. Klingmann V, Vallet T, Münch J, et al. Dosage forms suitability in pediatrics: Acceptability of antibiotics in a German hospital. *Antibiotics*. 2023;12(12):1709. EDN: VNMXAR doi: 10.3390/antibiotics12121709
18. Urakov AL, Urakova NA, Alits MY, et al. Physicochemical activity of solutions as an integral part of the mechanism of local action of drugs. *Farmaciya*. 2019;68(6):42–49. EDN: ZPGJKD doi: 10.29296/25419218-2019-06-08
19. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous injection of drugs: Literature review of factors influencing pain sensation at the injection site. *Adv Ther*. 2019;36(11):2986–2996. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6
20. Urakov AL. Lavage vascular catheters and veins of a solution of 4 % sodium hydrogen prevents them blockage of blood clots. *Fundamental Research*. 2013;(9-3):486–490. EDN: RCHRRN
21. Zijlstra E, Jahnke J, Fischer A, et al. Impact of injection speed, volume, and site on pain sensation. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):163–168. doi: 10.1177/1932296817735121
22. Urakov A, Urakova N. Rheology and physical-chemical characteristics of the solutions of the medicines. *Journal of Physics: Conference Series*. 2015;602(1):012043. EDN: UFSOVV doi: 10.1088/1742-6596/602/1/012043
23. Dechant JE. Complications of intravascular injection and catheterization. In: Complications in equine surgery. Chapter 3. Rubio-Martinez LM, Hendrickson DA, editors. 2021. P. 16–24. doi: 10.1002/9781119190332.ch3
24. Urakov A, Urakova N. Osmotic activity of drugs is an important factor of their local action at their injection site: What we don't use to prevent post-injection abscesses. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33(59B):647–650. EDN: QSLGXF doi: 10.9734/jpri/2021/v33i59B34428
25. Urakov A, Urakova N. Inflammation, infiltration, necrosis, abscess and Nicolau syndrome after injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is the reason? *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2022;34(19A):34–38. EDN: ZWOBWJ doi: 10.9734/jpri/2022/v34i19A35803
26. Urakov AL, Urakova NA, Reshetnikov AP. Physical-chemical properties of antibiotic drugs: What we miss in our research. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:158–159. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.08.005
27. Urakov AL. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties. *Epítőanyag Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):2–6. EDN: XSSRIZ doi: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1
28. Urakov AL. Development of new materials and structures based on managed physical-chemical factors of local interaction. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016;123:012008. EDN: WPTYDB doi: 10.1088/1757-899X/123/1/012008
29. Wojciechowski J, Holm J, Zachrisson BF. Thermography and phlebography in the detection of incompetent perforating veins. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1982;23(3A):199–201. doi: 10.1177/028418518202303a04
30. Urakov AL, Urakova NA, Kasatkin AA. Dynamics of temperature and color in the infrared image fingertips hand as indicator of the life and death of a person. Lecture notes of the ICB seminar "Advances of infra-red thermal imaging in medicine"; Warsaw, 30 June — 3 July 2013. Warsaw; 2013. P. 99–101.
31. Urakov A, Urakova N, Kasatkin A. Safe injections of antimicrobial drugs. *J Infect Prevent*. 2013;14(1):9.
32. Urakov AL, Urakova NA. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety. *Thermology International*. 2013;23(2):70–72.
33. Hildebrandt C, Raschner C, Ammer K. An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria. *Sensors (Basel)*. 2010;10(5):4700–4715. doi: 10.3390/s100504700

34. Urakov A, Urakova N. Temperature of the site of injection in subjects with suspected "injection's disease". *Thermology International*. 2014;24(2):63–64.
35. Urakov AL, Kasatkin AA, Urakova NA, Ammer K. Infrared thermographic investigation of fingers and palms during and after application of cuff occlusion test in patients with hemorrhagic shock. *Thermology International*. 2014;24(1):5–10.
36. Urakov AL, Ammer K, Urakova NA, et al. Infrared thermography can discriminate the cause of skin discolourations. *Thermology International*. 2015;25(4):209–215. EDN: YUZYUB
37. Urakov A, Gurevich K, Alies M, et al. The tissue temperature during injection of drug solution into it as an integral indicator of rheology. *Journal of Physics: Conference Series*. 2020;1527(1):012003. EDN: IAUVXH doi: 10.1088/1742-6596/1527/1/012003
38. Urakov A, Urakova N, Samorodov AV, et al. Thermal imaging of local skin temperature as part of quality and safety assessment of injectable drugs. *Heliyon*. 2024;10(1):e23417. EDN: DZQJJW doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23417
39. Ammer K, Pascoe D, Purohit RC, et al. Prof Edward Francis John Ring 1935–2019. *Thermology International*. 2019;29(3):108–114.
40. Ring EFJ, Phillips B, editors. *Recent advances in medical thermology*. New York: Springer; 1984. 724 p. doi: 10.1007/978-1-4684-7697-2
41. Urakov AL, Ushnurtsev SA, Zamost'ianova GB. Effect of hypothermia and anti-angina preparations with malonate-like action on myocardial glycolysis and oxidative phosphorylation. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1983;46(1):51–54. (In Russ.)
42. Urakov AL. Cooling or heating? *Nature*. 1986;(9):121.
43. Urakov AL. *Prescription for temperature*. Izhevsk: Udmurtia; 1988. 80 p.
44. Urakov AL. How temperature pharmacology was formed: History in personalities. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2020;10(4-s):226–231. doi: 10.22270/jddt.v10i4-s.4208
45. Urakov AL, Dementyev VB, Urakova NA, et al. Clinical significance of physical-chemical processes determining qualitative and quantitative characteristics of post-injection diffusion of drug solutions in patient's soft tissues. *Chemical Physics and Mesoscopy*. 2007;9(2):105–111. EDN: PVSYWJ
46. Benderskaya EYu. *Effect of volume, concentration, viscosity, temperature, osmotic and acid activity of some vaccine solutions on their local toxicity in subcutaneous injections*. [dissertation abstract]. Chelyabinsk. 2009. 173 p. (In Russ.) EDN: QERDFJ
47. Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. Use of thermal imaging to assess postinjection and postinfusion localized toxicity of drug solutions. *Problems of Expertise in Medicine*. 2009;9(1):27–29. (In Russ.) EDN: OKFCCL
48. Ivanova LB. *Effect of volume value, osmotic activity and temperature of drug solutions on their post-injection local toxicity to subcutaneous fat*. [dissertation abstract]. Ufa; 2009. 187 p. (In Russ.)
49. Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. Local postinjection tissue inflammation as a protective reaction of the organism. *Bulletin of The Ural Medical Academic Science*. 2009;2(25):305–306. (In Russ.)
50. Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, Kasatkin AA. Infrared radiation monitoring in the field of injections as a method of estimation degree of local drug and aggressive injector. *Medicinskij Al'manah*. 2009;(3):133–136. (In Russ.) EDN: KVQXSL
51. Urakov AL, Urakova NA. Diagnosis of intrauterine brain hypoxia using thermal imaging video monitoring of the fetus. *Medical Technology*. 2014;(3):1–6. (In Russ.) EDN: SFIXVT
52. Urakova NA, Urakov AL. Diagnosis of intrauterine newborn brain hypoxia using thermal imaging video. *Biomedical Engineering*. 2014;48(3):111–115. doi: 10.1007/s10527-014-9432-3

ОБ АВТОРЕ

Александр Ливиевич Ураков, д-р. мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 426034, Ижевск, Коммунар, 281;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

AUTHOR INFO

Alexander L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
address: Russia, 426034, Izhevsk, Kommunar, 281;
ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660;
e-mail: urakoval@live.ru

УДК 612.017(092) Денисенко

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641857>

Профессор П.П. Денисенко и его школа: научная биография и личные воспоминания

П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Петр Прокофьевич Денисенко (1923–2011) — крупный отечественный ученый-фармаколог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР. Участник Великой отечественной войны (1941–1945), награжден 11 боевыми наградами. В течение 26 лет (1963–1989) заведовал кафедрой фармакологии Санитарно-гигиенического государственного медицинского института Минздрава РСФСР. Известен своими исследованиями в области фармакологии синаптической передачи и холинергических механизмов регуляции функций организма. Автор оригинальных исследований и монографий «Ганглиолитики» (1959), «Центральные холинолитики» (1965), «Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах» (1980). Подготовил большую школу отечественных специалистов-фармакологов: при его научном консультировании и под руководством выполнено и защищено 28 диссертаций на соискание доктора и 127 диссертаций на соискание кандидата наук. При его непосредственном участии разработано ряд лекарственных средств, включая ганглиоблокаторы (бензогексоний), центральные холинолитики (метамизил), анксиолитики (тарден), противошоковые средства (этамбен), противовирусный препарат миксовирин, противошоковые средства (мизидол), противоожоговые и ранозаживляющие средства (батхизин, сантопарин), гепатопротекторы (геранол, полиен, синабет), средства для лечения язвенной болезни (бензогексоний, лабазник, полиен), антигипоксанта (изотиорбамин), антиоксиданты (виолуровая кислота), дезинфицирующее средство аквабор и другие, а также была впервые дана подробная научная фармакологическая характеристика природного продукта мумие.

Ключевые слова: П.П. Денисенко; научная школа; фармакология; холинергическая передача; лекарственные препараты.

Как цитировать

Шабанов П.Д. Профессор П.П. Денисенко и его школа: научная биография и личные воспоминания // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 337–346. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641857>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641857>

Professor P.P. Denisenko and his school: a scientific biography and personal recollections

Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Pyotr Prokofyevich Denisenko (1923–2011) was a distinguished Russian pharmacologist, Doctor of Medical Sciences, Professor, and Honored Scientist of the RSFSR. A veteran of the Great Patriotic War (1941–1945), he was awarded with 11 military honors. For 26 years (1963–1989), he served as the head of the Department of Pharmacology at the Sanitary and Hygienic State Medical Institute of the Ministry of Health of the RSFSR. He is widely recognized for his pioneering research on synaptic transmission pharmacology and the cholinergic mechanisms regulating bodily functions. Denisenko authored groundbreaking studies and monographs, including *Gangliolytics* (1959), *Central Cholinolytics* (1965), and *The Role of Cholinoreactive Systems in Regulatory Processes* (1980). He mentored a generation of Russian pharmacologists, supervising 28 doctoral and 127 candidate dissertations. Denisenko played a direct role in the development of numerous pharmaceuticals, including ganglioblockers (benzhexonium), central cholinolytics (metamizil), anxiolytics (tarden), anti-ischemic agents (etmaben), antiviral drugs (mixovirin), anti-shock agents (mizidol), burn and wound healing treatments (bathizin, santoparin), hepatoprotectors (geranol, polyen, sinabet), peptic ulcer treatments (benzhexonium, labaznik, polyen), antihypoxants (isothiormin), antioxidants (violuric acid), and disinfectants (aquabor). Additionally, he provided the first detailed pharmacological characterization of the natural product mumiyo.

Keywords: P.P. Denisenko; scientific school; pharmacology; cholinergic transmission; pharmaceuticals.

To cite this article

Shabanov PD. Professor P.P. Denisenko and his school: a scientific biography and personal recollections. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):337–346. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641857>

Received: 12.09.2024

Accepted: 13.11.2024

Published online: 28.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Имя заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Петра Прокофьевича Денисенко (1923–2011) прочно вошло в анналы отечественной фармакологии (рис. 1).

П.П. Денисенко прошел нелегкий путь как в жизни, так и в науке. Да и легко ли, преодолев тяготы Великой Отечественной войны, будучи неоднократно раненным и контуженным, начинать учиться заново и стартовать в науке в 30 лет? Вся жизнь ученого показала, что не только возможно, но и возможно с блеском и честью. Безусловно, П.П. Денисенко был человеком со своими сильными и слабыми сторонами, но с незыблемым честным отношением к жизни и к себе. Может быть, правильнее было писать только о внешней, социальной стороне жизни П.П. Денисенко, а не о том, каким он был в домашней обстановке, в компании или во время командировок. Но из этих маленьких фрагментов и состоит жизнь, ведь она имеет и фасадную, и закулисную стороны, которые порой неразрывно связаны.

В 2011–2012 гг., после ухода П.П. Денисенко из жизни в мае 2011 г., автор данной статьи стал одним из инициаторов публикации воспоминаний о нем. Они действительно были собраны и вошли в вышедшую в 2013 году, к 90-летию П.П. Денисенко, брошюру [1]. Перед уходом из жизни Петр Прокофьевич довольно долго болел, потерял жену, но держался очень мужественно. Вообще, он всегда был мужественным и честным человеком, за что его уважали и друзья, и недруги. Петр Прокофьевич относился к старшему поколению, и многие его ровесники к этому времени давно ушли из жизни или, по крайней мере, перешли от дел служебных к домашним. Даже самые младшие из его учеников стали немолодыми, окружение постепенно менялось, и носителей дружеских отношений с годами поубавилось. В предисловии к брошюре я отметил, что ее издание даст дополнительный повод задуматься о том, как скоротечна жизнь и как иногда слишком быстро мы расстаемся с настоящими людьми. Многие из весьма достойных персон, в том числе и среди фармакологов, ушли из жизни, но их ученики и друзья так и не собрались оставить воспоминания о них, храня их только в своих сердцах. Но молодежь, которая не знала об этих людях или знала только понаслышке, многим специалистам из сопредельных дисциплин полезно будет узнать о них, наконец, есть множество людей, интересующихся наукой и учеными, которые в ней работают. В связи с этим полагаю, что данная статья, основой которой стал опубликованный мной в 90-летию П.П. Денисенко очерк, будет полезной для широкого круга читателей, независимо от того, знали ли они П.П. Денисенко или нет.



Рис. 1. Профессор П.П. Денисенко

Fig. 1. Professor P.P. Denisenko

ЗНАКОМСТВО С П.П. ДЕНИСЕНКО И ПЕРВЫЕ ВПЕЧАТЛЕНИЯ

Начать свое повествование я хотел бы с рассуждений на тему научной школы и ее значения в жизни ученого. Для любого исследователя весьма важно, с чего все началось, поскольку это во многом определяет путь конкретного ученого. Сейчас уже, когда я и сам немолод, воспоминание о научной школе, из которой ты произошел и вырос, не только греет меня, но и дает реальные силы для дальнейшей работы. П.П. Денисенко, к которому я относился и до сих пор отношусь с неизменной теплотой, и я сам вышли из научной школы С.В. Аничкова. И это — как слова из сказки Р. Киплинга о Маугли: «Мы с тобой одной крови». Но, наверное, обо всем по порядку.

Я пришел на кафедру фармакологии Ленинградского государственного санитарно-гигиенического медицинского института (ЛСГМИ) в начале 4-го курса. Пришел не из тех соображений, что мне нравится заниматься фармакологией, сказать по правде, мне кафедра не очень нравилась, и курс фармакологии, пройденный мною, как и другими студентами лечебного факультета ЛСГМИ, не произвел на меня большого впечатления.

Лекторы, включая П.П. Денисенко, были достаточно косноязычными или, по крайней мере, не очень яркими, в них не было лоска, свойственного профессуре других кафедр, например, патологической анатомии (проф. Д.И. Головин), нормальной физиологии (молодой проф. Р.С. Орлов), хотя они говорили, без сомнения, нужные вещи, важные и для будущего врача-лечебника. Единственно, очень приятное впечатление оставил преподаватель фармакологии А.С. Устрафеев, но он, казалось, был в каком-то загоне,

возможно, не очень любим заведующим, и это накладывало определенный отпечаток на весь педагогический процесс. Для меня курс фармакологии в период его прохождения остался немножко сероватым, хотя я благополучно сдал фармакологию П.П. Денисенко на пятерку (1975). Подвигло меня прийти на кафедру предложение заняться самостоятельной научной работой, поступившее от преподавателя кафедры И.В. Томилиной, матери моей сокурсницы Е.Ю. Бородкиной.

К этому времени я уже считал себя достаточно продвинутым в рамках работы Студенческого научного общества (СНО), поскольку с 1-го курса посещал СНО кафедры психиатрии, а после окончания 1-го курса устроился на работу санитаром в Городскую психиатрическую больницу № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова. К моменту прихода на кафедру фармакологии я уже имел 2,5 года стажа работы в психиатрическом отделении (санитаром и, позже, медбратом) и в СНО кафедры психиатрии под непосредственным руководством заведующего кафедрой профессора Ф.И. Случевского. Он был очень обаятельным человеком, притягивал к себе молодых людей, давал конкретные и очень интересные задания, которые я выполнял в служебное время. Эти задания чаще всего касались клинико-психологического тестирования больных, а их было превеликое множество как в отделении (от 70 до 100 и более), так и в больнице. За короткое время я получил большой опыт работы с больными, чаще всего с разорванными формами мышления, разными формами бреда и другими видами психических расстройств. Неоднократно делал доклады на заседаниях СНО кафедры, не всегда

удачные, поскольку не хватало общих знаний, ведь я был тогда студентом первых курсов (рис. 2).

На кафедре фармакологии И.В. Томилина сразу же предложила мне весьма интересную работу — экспериментальное исследование нового адаптогена из рогов сайгака (сайтарина), объем которой, говоря современным языком, составлял полное доклиническое изучение препарата, включая основные фармакологические эффекты, механизмы действия, все виды токсичности, хроническое введение и прочее. Меня привлекла возможность самостоятельно или с консультацией моего преподавателя осваивать разные методы исследования, расширять и углублять их перечень, заказывать и работать с разными видами животных (крысы, мыши, кошки, кролики, собаки). Дополнительным стимулом стало то, что я оформился на кафедру техником, оформил своего друга В.Я. Булюсина (впоследствии кандидата медицинских наук по фармакологии) лаборантом, и мы все свободное время после занятий, а на старших курсах иногда и во время занятий, подменяя друг друга, ставили опыты. П.П. Денисенко хорошо знал об этих исследованиях, был в курсе всех дел, но непосредственно в исследовательскую работу не вмешивался, осуществляя только общий контроль и наблюдая за нами со стороны. У нас были определенные успехи, отчеты, выходившие с кафедры по этой тематике, адекватно воспринимались, и поскольку работа была хоздоговорная, ее финансирование неизменно продлевалось.

Параллельно я активно работал в СНО кафедры фармакологии, став его старостой. Заседания у нас проходили регулярно, на них заслушивали доклады студентов, аспирантов. Иногда на заседания приглашали ведущих ученых Ленинграда, в этих случаях, как правило, был полный аншлаг, и студенты долго терзали докладчиков разными вопросами, да и преподаватели не намного от них отставали.

К концу 6-го курса, когда формальное распределение уже состоялось, встал вопрос о дальнейшей научной работе. Я планировал поступать в аспирантуру отдела фармакологии Института экспериментальной медицины Академии медицинских наук (ИЭМ АМН) СССР, который параллельно с кафедрой начал посещать с 1976 г. Чуть позже меня представили С.В. Аничкову, о котором я слышал как о выдающемся ученом. Он сразу мне понравился, но показался бесконечно старым (ему в то время было 84 года) и словно попавшим в наше время из века минувшего. Профессор Ю.С. Бородин, в то время руководитель лаборатории в отделе фармакологии, рекомендовал мне сосредоточить основные усилия на работе на кафедре фармакологии в ЛСГМИ, а после поступления в аспирантуру работать в отделе, что я и сделал. На распределение приехал профессор Ю.С. Бородин и ученый секретарь ИЭМ АМН СССР В.А. Илюхина. Они ходатайствовали о моем поступлении в аспирантуру, но вопреки этому меня распределили на работу участковым врачом в Калининский район Ленинграда. В конце 6-го курса меня пригласил П.П. Денисенко в свой кабинет и без обиняков предложил мне



Рис. 2. Автор статьи П.Д. Шабанов в студенческие годы (фото со стенда «История кафедры фармакологии»)

Fig. 2. The author, P.D. Shabanov, during his student years (photo from the "History of the Department of Pharmacology" exhibit)

место в аспирантуре на кафедре фармакологии. Если бы не ИЭМ, я согласился бы сразу же. Но я отказался, объяснив, что вижу только одну перспективу — работу в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР. П.П. Денисенко заметил, что это сделать не так просто, что он, как выходец из отдела фармакологии, хорошо это знает, что ему жаль терять уже прилично подготовленного студента, но что он уважает мой выбор. С этим мы расстались.

П.П. Денисенко оказался абсолютно прав — это было непросто. Не вдаваясь в подробности перераспределения и моих мытарств того времени, скажу, что все же сразу после окончания института (1978) я поступил в аспирантуру при отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР. Моими руководителями стали академик АМН СССР профессор С.В. Аничков и профессор Ю.С. Бородин, а направлением исследований — фармакология памяти.

Работа в ИЭМ АМН СССР полностью меня захватила и во многом подчинила. Это особый рассказ, и он, по большому счету, не относится к теме сегодняшнего повествования. Упомяну только, что в аспирантские годы (1978–1981) я недолго преподавал кафедре фармакологии ЛСГМИ. В 1984 г. был удостоен премии им. С.В. Аничкова по фармакологии от имени Ленинградского фармакологического общества, которое тогда возглавлял П.П. Денисенко. В ИЭМ АМН СССР я выполнил и защитил кандидатскую (1982) и докторскую (1992) диссертации. Все эти годы мои пути с П.П. Денисенко практически не пересекались, мы виделись только на заседаниях Ленинградского фармакологического общества, которые проходили в разных медицинских учреждениях Ленинграда и которые я регулярно посещал.

В конце 1980-х гг., после ухода с кафедры фармакологии ЛСГМИ, которой он долго заведовал (1963–1989), П.П. Денисенко вернулся в отдел фармакологии ИЭМ АМН СССР. Для П.П. Денисенко уход с кафедры стал в значительной степени трагедией, ему только что исполнилось 65 лет, он был еще полон сил и желания трудиться, наконец, он был весьма достойным человеком и ученым, но от его услуг фактически отказались без объяснений. Человек мужественный и умный, он внешне малоэмоционально перенес все перипетии своего ухода из ЛСГМИ и стал работать в отделе фармакологии, где возглавил хозрасчетную группу сотрудников (1989). Вместе с П.П. Денисенко пришел ряд бывших сотрудников кафедры: Е.И. Малыгина, А.Ф. Сафонова, М.П. Пухов, К.В. Михайлов и еще несколько человек. Будучи крайне деятельным человеком, П.П. Денисенко быстро организовал доклинические фармакологические исследования в отделе по новой тематике, расположил к себе сотрудников отдела фармакологии и без лишней суеты прочно вошел в коллектив отдела, где и проработал до конца жизни, т. е. более 20 лет. Забегая вперед, подчеркну, что все эти годы П.П. Денисенко практически ежедневно приходил на работу, относясь к ней со всей серьезностью и требуя от сотрудников того же. Теперь несколько более подробно о научном лице и биографических подробностях П.П. Денисенко.

БИОГРАФИЯ П.П. ДЕНИСЕНКО

Петр Прокофьевич Денисенко родился в 1923 г. в крестьянской семье в селе Зуевцы (Зиивци) Миргородского района Полтавской области. В 1941 г., окончив педагогический техникум, он добровольцем ушел на фронт, где в качестве пулеметчика, разведчика, минометчика, артиллериста участвовал в боях с немецко-фашистскими захватчиками на Юго-Западном, Сталинградском, Степном, 4-м Украинском и Закавказском фронтах, прошел путь от рядового бойца до командира отдельной части. Имел 11 боевых наград, трижды был ранен, дважды контужен. В автобиографическом очерке о тех годах П.П. Денисенко позже писал: «Чему научила меня война? Хранить верность присяге, долгу, традициям. Верить людям, даже если они ошиблись. Ценить и сохранять дружбу. Выполнять принятые решения (обещания). Не паниковать. Реально оценивать обстановку, рассчитывать на свои силы и средства... и многому-многому полезному» [1]. Эти заветы он воплощал в жизнь.

Научную деятельность П.П. Денисенко начал в годы учебы в Астраханском медицинском институте под руководством профессора Г.А. Малова, опубликовав две работы. В 1953 г. окончил институт по специальности «врач-хирург» и в том же году по совету своего учителя и наставника Г.А. Малова поехал в Ленинград поступать в аспирантуру ИЭМ АМН СССР к выдающемуся фармакологу академику АМН СССР С.В. Аничкову. Это было непросто, но он поступил в аспирантуру и успешно в срок ее закончил. В 1956 г. защитил кандидатскую диссертацию «Фармакология гексония», в 1959 г. опубликовал монографию «Ганглиолитики» [2]. В последующие годы П.П. Денисенко продолжил углубленное изучение фармакологических веществ, влияющих на холинергическую передачу нервных импульсов, что позволило ему в 1961 г. на I Международном фармакологическом конгрессе в Стокгольме доложить о новом научном направлении — фармакологии холинолитиков с преимущественно центральным действием. Безусловно, это был научный прорыв, поскольку Н-холиноблокаторы рассматривали в то время исключительно как средства периферического действия, блокирующие вегетативные (симпатические и парасимпатические) ганглии, а М-холинолитики преимущественно как спазмолитические и антисекреторные средства. В 1963 г. П.П. Денисенко защитил докторскую диссертацию «Фармакологическая характеристика некоторых эфиров ароматических кислот и аминокислот как центральных холинолитических средств», где была дана классификация этих веществ по характеру и локализации их действия. Позднее результаты этих научных исследований были обобщены в монографии «Центральные холинолитики» (1965) [3].

В сентябре 1963 г. П.П. Денисенко возглавил кафедру фармакологии с общей токсикологией и курсом клинической фармакологии ЛСГМИ, которую унаследовал



Рис. 3. П.П. Денисенко в кабинете за работой

Fig. 3. P.P. Denisenko at work in his office

от С.В. Аничкова (рис. 3). Развивая научное наследие учителя, в этот период Петр Прокофьевич сосредоточил свои научные интересы на изучении фармакологической регуляции жизнедеятельности организма в норме и экстремальных состояниях. Основные результаты этих исследований обобщены и опубликованы в монографии «Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах» (1980), за которую в 1983 г. он был удостоен премии имени Н.П. Кравкова АМН СССР [4]. Под редакцией П.П. Денисенко изданы 4 сборника научных работ, 10 учебно-методических пособий по методологии преподавания фармакологии, в том числе 2 учебных пособий для практических занятий и лекций для студентов, учебный фильм «Фармакология холинергической пере-

дачи нервных импульсов», состоялось 3 республиканских научных конференции (рис. 4).

Как было отмечено выше, в 1989 г. П.П. Денисенко вернулся в отдел фармакологии ИЭМ АМН СССР, где продолжил плодотворно трудиться в области изыскания и изучения механизма действия новых биологически активных соединений, и одновременно возглавил отдел фармакологии научно-технического центра «Юпитер-Z» Российской академии естественных наук. При непосредственном участии П.П. Денисенко разработаны и внедрены в широкую медицинскую практику новые лекарственные препараты: ганглиоблокаторы (бензогексоний), центральные холинолитики (метамизил), анксиолитики (тарден), противоишемические средства (этмабен), противовирусный

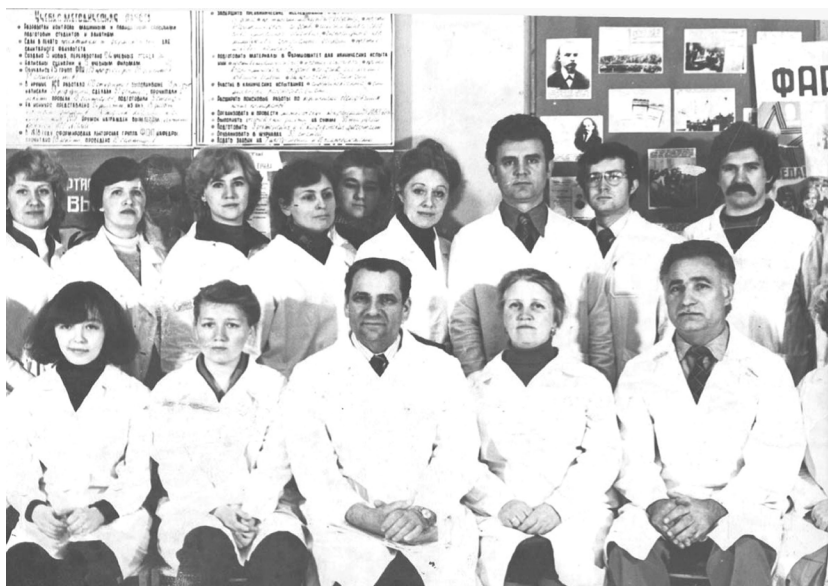


Рис. 4. Среди сотрудников на кафедре фармакологии Ленинградского государственного санитарно-гигиенического медицинского института (П.П. Денисенко в центре)

Fig. 4. Among colleagues at the Department of Pharmacology of the Leningrad State Sanitary and Hygienic Medical Institute (P.P. Denisenko in the center)

препарат миксовирин, противошоковые средства (мизидол), противоожоговые и ранозаживляющие средства (батхизин, сантопарин), гепатопротекторы (геранол, полиен, синабет), средства для лечения язвенной болезни (бензогексоний, лабазник, полиен), антигипоксанты (изотиорбамин), антиоксиданты (виолуровая кислота), дезинфицирующее средство аквабор и другие, а также была впервые дана подробная научная фармакологическая характеристика природного продукта мумие (1976, 1983, 1992).

Результаты научных исследований П.П. Денисенко освещены в 300 публикациях и 6 монографиях, он получил 35 авторских свидетельств и патентов на изобретения, при его консультативной помощи и научном руководстве защищено 28 докторских и 127 кандидатских диссертаций. Многие фармакологи, будучи студентами ЛСГМИ, начинали свою научную деятельность в СНО: Г. Дьячук, А. Устрафеев, А. Долгушина (Бурбелло), Г. Лапкина, В. Андреева, Б. Безноско, Т. Федорова (Вишневецкая), А. Савельев, Н. Савельева, Т. Червякова, Т. Долбня (Виноградова), С. Шипулин, П. Шабанов, Ю. Мельник, Т. Федорова, С. Калишевич, В. Яканкин, И. Гурбанов, В. Макаров, К. Михайлов, Н. Прилепин, М. Пухов и др.

Наряду с научной деятельностью П.П. Денисенко много сил и времени уделял общественной и научно-организационной работе. В разное время был членом президиума Всесоюзных обществ фармакологов и токсикологов, председателем Правления (20 лет) Ленинградского общества

фармакологов, членом экспертной группы Высшей аттестационной комиссии, диссертационных советов, проблемной комиссии по экспериментальной фармакологии, членом ряда научных обществ и академий (Нью-Йоркской академии наук, Международного общества психонейро-эндокринологов, членом правления Санкт-Петербургского научного общества фармакологов), членом редакционного совета журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология». Научно-педагогическая деятельность П.П. Денисенко получила высокую оценку и признание. Он был награжден орденом Октябрьской Революции, ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РСФСР». В 1997 г. Американский, а в 2001 г. Кембриджский биографический институты присвоили П.П. Денисенко почетное звание «Человек года» в номинации «Наука» (рис. 5).

Это формализованный послужной список П.П. Денисенко. Я хотел бы остановиться на начальном и конечном этапах жизни и деятельности П.П. Денисенко, т. е. его работе в ИЭМ АМН СССР. П.П. Денисенко поступил в аспирантуру в 30 лет, имея за плечами опыт участия в Великой Отечественной войне, боевые награды и только что оконченный медицинский институт в Астрахани. С.В. Аничков, руководитель отдела фармакологии института, набирал в аспирантуру разных людей, из разных городов СССР, из разных семей. Будучи сам дворянского происхождения и хорошего воспитания [5], он всегда отдавал предпочтение молодым людям из интеллигенции, с хорошим воспитанием, хорошими манерами, знанием языков. Но, пройдя нелегкий жизненный путь, включая сталинские



Рис. 5. На заседании Санкт-Петербургского фармакологического общества (2003), посвященного 80-летию П.П. Денисенко. Первый ряд слева направо: проф. В.Е. Рыженков, академик, проф. Ю.Д. Игнатов, проф. А.Т. Бурбелло (сидит), проф. П.П. Денисенко (сидит), проф. Н.А. Лосев, проф. Г.И. Дьячук

Fig. 5. At the meeting of St. Petersburg Pharmacological Society (2003) dedicated to P.P. Denisenko's 80th anniversary. Front row, left to right: Prof. V.E. Ryzhenkov, Academician Prof. Yu.D. Ignatov, Prof. A.T. Burbello (seated), Prof. P.P. Denisenko (seated), Prof. N.A. Losev, Prof. G.I. Dyachuk

лагеря, С.В. Аничков знал, что опираться нужно на людей простых, добивающихся успехов самостоятельно, которые могут преодолеть все трудности и невзгоды и которые, как правило, становятся фанатично преданными науке. В связи с этим в отделе фармакологии всегда были аспиранты с разным жизненным опытом и разными ценностями, но всех их объединял интерес к фармакологии. В аспирантуре П.П. Денисенко пришлось нелегко: он был старше других аспирантов по возрасту, иногородним, ему не хватало общего образования, знания иностранных языков, но все это с лихвой компенсировалось трудолюбием, стремлением быть первым или, по крайней мере, впереди других. И это дало свои результаты. В качестве первого приза — обстоятельное исследование ганглиоблокаторов (их начали активно изучать с 1944 г.), затем защита кандидатской и докторской диссертаций (1956, 1963).

Эти успехи не могли не радовать и ученика (П.П. Денисенко), и учителя (С.В. Аничков). Однако С.В. Аничков был крайне осторожным человеком в выборе своего окружения (этому научила его учеба в Военно-медицинской академии, несправедливое обвинение в государственной измене, сталинские лагеря и сопутствующие жизненные события), и предпочтение в работе всегда отдавал дамам. После очередной защиты докторской в отделе С.В. Аничков тут же подбирал счастливому после защиты диссертанту новое место, как правило, хорошее, а с рекомендацией С.В. Аничкова оно становилось просто превосходным. Так было и с П.П. Денисенко. С.В. Аничков предложил ему место заведующего кафедрой фармакологии в ЛСГМИ, свою кафедру, на которой он отработал с 1946 г., был избран членом-корреспондентом, а затем и действительным членом АМН СССР (1950). П.П. Денисенко принял кафедру и возглавлял ее в течение 26 лет (1963–1989), возглавлял достойно и оставил, по мнению большинства окружающих, значимый и добрый след. По крайней мере, фармакологи конца прошлого столетия четко могли охарактеризовать кафедру фармакологии ЛСГМИ как кафедру проф. П.П. Денисенко, кафедру, занимающуюся реальными разработками лекарственных средств, и как кафедру высокого учебно-методического уровня, на которой проходили специализацию многие фармакологи СССР.

Вернемся к представлениям о научной школе. Если брать формализованные оценки, то при консультативной помощи и научном руководстве П.П. Денисенко защищено, повторю, 28 докторских и 127 (!) кандидатских диссертаций. Это кажется маловероятным и даже невозможным за одну жизнь, поскольку многие современные профессора не подготовили и десятка учеников. На мой взгляд, вопрос нужно ставить иначе: не сколько учеников ты подготовил, а сколько учеников считают тебя своим руководителем (учителем)? Так вернее. Многие диссертанты П.П. Денисенко реально считали его своим учителем, гордились этим и в день рождения Петра Прокофьевича (24 августа) или в начале сентября (из-за летних отпусков)

поздравляли своего учителя. Так было на протяжении многих и многих лет, вплоть до ухода Петра Прокофьевича из жизни.

Чаще всего о научной школе судят по отдельным ее представителям, сделавшим научную карьеру. Это, как правило, руководители профильных кафедр, курсов, отделов, лабораторий, реже отдельные личности. Если говорить о научной школе профессора П.П. Денисенко — это более десятка кафедр фармакологии (Санкт-Петербург, Благовещенск, Владивосток, Минск, Ташкент, Душанбе и др.), десяток профильных лабораторий, множество его учеников возглавляют различные подразделения, не только в медицинской отрасли. Безусловно, это школа, добротная научная и человеческая школа [7].

После ухода П.П. Денисенко в 1989 г. с кафедры фармакологии ЛСГМИ ее возглавил ученик П.П. Денисенко доцент Г.И. Дьячук, позже защитивший докторскую диссертацию (1993) и ставший профессором. Он возглавлял кафедру фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова до своей смерти в 2014 г., в дальнейшем кафедру возглавляли доктор медицинских наук В.В. Воробьева (2014–2015), доктор медицинских наук С.Н. Прошин (2016–2018), доктор медицинских наук А.В. Павлыш (2018–2023). В настоящее время кафедра входит в объединенную кафедру внутренних болезней, нефрологии, фармакологии, клинической фармакологии с курсом фармации (с 2023 г.), которую возглавляет доктор медицинских наук, профессор Н.В. Бакулина.

В 1984 г. на кафедре фармакологии ЛСГМИ был выделен самостоятельный курс клинической фармакологии, который в 1992 г. официально переведен в структуру кафедры внутренних болезней № 1 (позже — госпитальной терапии, ныне — терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова). Долгое время (1992–2011) возглавляла курс клинической фармакологии ученица П.П. Денисенко — профессор А.Т. Бурбелло.

П.П. Денисенко активно привлекал к выполнению на кафедре фармакологии ЛСГМИ кандидатских и докторских диссертаций соискателей из других медицинских вузов СССР. Так, на кафедре выполнили докторские диссертации (или значительные их части) В.Н. Гурин (впоследствии академик Национальной академии наук (НАН) Беларуси, директор Института физиологии НАН Беларуси), В.А. Доровских (возглавил кафедру фармакологии и стал ректором Амурской государственной медицинской академии, Благовещенск), С.Х. Насиров (возглавил кафедру в Ташкентском государственном медицинском институте, Узбекистан), А.В. Кропотов (возглавил кафедру во Владивостокской государственной медицинской академии), Ю.Н. Нуралиев (возглавил кафедру в Душанбинском медицинском институте, Таджикистан) и др. Всем им П.П. Денисенко неизменно оказывал поддержку при защите диссертаций.

Нужно вспомнить также, что в разные годы на кафедре фармакологии ЛСГМИ работали фармакологи, у которых П.П. Денисенко был руководителем на начальном этапе

научной карьеры, впоследствии ставшие докторами наук, профессорами, возглавившие кафедры и лаборатории, и которые не обошлись без его внимания и участия в дальнейшем: это профессора А.З. Абышев (Санкт-Петербург), В.В. Афанасьев (Санкт-Петербург), О.Д. Барнаулов (Санкт-Петербург), Т.И. Виноградова (Санкт-Петербург), В.А. Крауз (Днепропетровск, Санкт-Петербург), С.Ю. Калишевич (Санкт-Петербург) и др.

Таким образом, если говорить о научной школе профессора П.П. Денисенко, она, несомненно, есть, и весьма качественная. Количественно она весьма велика, географически — тоже (многие города России, Беларусь, Молдова, Узбекистан, Таджикистан). Успехам научным всегда способствовала личность П.П. Денисенко: он был обаятельным, человечным и крайне симпатичным, любил шутку, хорошую компанию, был замечательным семьянином, широким и щедрым человеком. Неизменно требовательный к подчиненным и к себе, иногда был даже несколько грубоватым, но это, на мой взгляд, было проявлением его внутренней ранимости, иногда даже стеснительности и неловкости при общении. Мимолетные грубости ему прощались, а доброе, хорошее отношение всегда сохранялось после общения с этим замечательным человеком.

Он не очень любил публичность, особенно в последние годы жизни, но охотно принимал участие в научных командировках, где чувствовал себя достаточно комфортно, несмотря на возраст и болезни. Из совместных поездок за рубеж (Италия, Китай) в компании с П.П. Денисенко я вынес самые приятные и добрые впечатления, о чем теперь остается только вспоминать.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest. The author declares no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The author declares that they received no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петр Прокофьевич Денисенко (к 90-летию со дня рождения) / Под ред. П.Д. Шабанова, Н.С. Сапронова. Санкт-Петербург: Art-Xpress, 2013. 88 с. EDN: YHKAZD
2. Денисенко П.П. Ганглиолитики. Ленинград: Медицина, 1959. 117 с.
3. Денисенко П.П. Центральные холинолитики. Ленинград: Медицина, 1965. 279 с.
4. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. Ленинград: Медицина, 1980. 295 с.
5. Аничков С.В. На рубеже двух эпох. Ленинград: Лениздат, 1982. 186 с.
6. Шабанов П.Д. История становления отдела фармакологии Института экспериментальной медицины (к 100-летию отдела) // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 3. С. 169–184. EDN: WUFDFF doi: 10.17816/phbn567967
7. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / Под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. 416 с.

REFERENCES

1. Shabanov PD, Saprnov NS, editors. *Petr Prokofievich Denisenko (on the 90th anniversary of his birth)*. Saint Petersburg: Art-Xpress; 2013. 88 p. (In Russ.) EDN: YHKAZD
2. Denisenko PP. *Gangliolytics*. Leningrad: Medicine, 1959. 117 p. (In Russ.)
3. Denisenko PP. *Central anticholinergics*. Leningrad: Medicine; 1965. 279 p. (In Russ.)
4. Denisenko PP. *The role of cholinergic reactive systems in regulatory processes*. Leningrad: Medicine, 1980. 295 p. (In Russ.)
5. Anichkov SV. *At the turn of two eras*. Leningrad: Lenizdat; 1982. 186 p. (In Russ.)
6. Shabanov PD. History of the formation of the Pharmacology Department of the Institute of Experimental Medicine (on the 100th anniversary of the department). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(3):169–184. EDN: WUFDFP doi: 10.17816/phbn567967
7. Ignatov YuD, Saprnov NS, Shabanov PD, editors. *Pharmacology in St. Petersburg (historical essays)*. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2007. 416 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, Институт экспериментальной медицины; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHOR INFO

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, Institute of Experimental Medicine; address: Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov st., 12; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

Lateral characteristics of oxytocin distribution in the mouse brain following intranasal peptide administration

Inessa V. Karpova, Maria V. Litvinova, Illya Yu. Tissen, Evgeny R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Intranasal administration of oxytocin is an effective method for delivering the hormone to the central nervous system, bypassing the blood-brain barrier. This approach holds significant promise for psychiatric clinical applications. Previous studies have demonstrated that simultaneous oxytocin administration in both nostrils induces lateralized changes in monoamine metabolism in the mouse brain.

AIM: To investigate the lateral characteristics of oxytocin penetration in the brain following intranasal administration.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were conducted on 12 male outbred white mice. The experimental group received intranasal oxytocin (5 IU/1 mL, 10 μ L per nostril), while the control group received an equivalent volume of saline. Oxytocin levels were measured 15 minutes post-instillation in the hypothalamus, olfactory bulbs, striatum, and hippocampus on both sides of the brain using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: In the control group, oxytocin distribution was symmetric in the olfactory bulb and striatum. However, in the hippocampus, control mice exhibited asymmetry with a higher oxytocin concentration on the right side ($p = 0.0192$). In the experimental group, oxytocin levels significantly increased in the left hippocampus ($p = 0.0223$) and hypothalamus ($p = 0.0036$), with a trend observed in the left olfactory bulb ($p = 0.0572$).

CONCLUSION: Intranasal oxytocin administration enhances oxytocin penetration into the left side of the brain, primarily through the left olfactory bulb and hippocampus, ultimately reaching the hypothalamus.

Keywords: oxytocin; intranasal administration; hippocampus; brain asymmetry.

To cite this article

Karpova IV, Litvinova MV, Tissen IYu, Bychkov ER, Shabanov PD. Lateral characteristics of oxytocin distribution in the mouse brain following intranasal peptide administration. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):347–354. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

Латеральные особенности распределения окситоцина в головном мозге мышей при интраназальном введении пептида

И.В. Карпова, М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Интраназальный способ введения окситоцина рассматривается как эффективный способ его доставки в центральную нервную систему, позволяющий миновать гематоэнцефалический барьер, что делает его перспективным для применения в психиатрической клинике. Ранее было показано, что одновременное введение окситоцина в обе ноздри вызывает унилатеральные изменения обмена моноаминов в головном мозге мышей.

Цель — изучить латеральные особенности проникновения окситоцина в головной мозг при интраназальном введении.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 12 самцах белых беспородных мышей. Животным экспериментальной группы интраназально (5 МЕ/1 мл, по 10 мкл в каждую ноздрю) вводили окситоцин, а мышам контрольной группы — эквивалентный объем физиологического раствора. Уровень окситоцина через 15 мин после инстилляций определяли в гипоталамусе, а также в обонятельных луковицах, стриатумах и гиппокампах левой и правой стороны мозга, используя метод иммуноферментного анализа.

Результаты. У мышей контрольной группы содержание окситоцина в обонятельной луковице и стриатуме было симметричным. Однако в гиппокампе у контрольных мышей была отмечена асимметрия с преобладанием окситоцина справа ($p = 0,0192$). У животных, которым вводили окситоцин, его уровень значимо возрастал в левом гиппокампе ($p = 0,0223$) и в гипоталамусе ($p = 0,0036$); в левой обонятельной луковице была отмечена соответствующая тенденция ($p = 0,0572$).

Выводы. Можно предположить, что при интраназальном введении окситоцин активнее проникает в мозг с левой стороны, проходя через левую обонятельную луковицу и левый гиппокамп, а в конечном итоге — в гипоталамус.

Ключевые слова: окситоцин; интраназальное введение; гиппокамп; асимметрия мозга.

Как цитировать

Карпова И.В., Литвинова М.В., Тиссен И.Ю., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Латеральные особенности распределения окситоцина в головном мозге мышей при интраназальном введении пептида // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 347–354. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn636982>

BACKGROUND

The intranasal administration of pharmacological compounds is considered a potentially effective method for delivering substances to the central nervous system (CNS) while bypassing the blood-brain barrier (BBB) [1]. This route of administration appears to be particularly promising for the use of oxytocin as a therapeutic agent for treating psychiatric disorders in humans [2]. Experimental studies in laboratory mice have confirmed that intranasal oxytocin administration can reduce anxiety-like behavior [3] and intraspecific aggression [4–7]. Following intranasal instillation, oxytocin distribution in the brain is uneven, with higher concentrations in the hippocampus than in the striatum [3]. Studies investigating the pathways of neuropeptide distribution, particularly oxytocin, following intranasal administration indicate that these substances can reach the brain directly via olfactory and trigeminal nerve projections [8, 9]. In rodents, oxytocin accumulates in the amygdala and hippocampus [10], and its concentration increases in other forebrain regions rich in oxytocin receptors [11, 12]. Previously, we demonstrated that in mice, simultaneous oxytocin administration into both nostrils induces unilateral changes in monoamine metabolism in the forebrain, affecting either the left or right hemisphere [4–7]. However, no studies have systematically examined lateral differences in the distribution of intranasally administered oxytocin across the left and right sides of the forebrain.

AIM: To investigate the lateral characteristics of oxytocin penetration in the brain following intranasal administration.

MATERIALS AND METHODS

Experiments were conducted on 12 sexually mature male outbred white mice weighing 20–22 g, obtained from the Rappolovo breeding facility (Leningrad Region, Russia). The study adhered to ethical guidelines for the humane treatment of laboratory animals in accordance with the Rules of Laboratory Practice in the Russian Federation.* Before the experiment, the mice were housed in standard vivarium conditions with ad libitum access to food and water for two weeks.

On the day of the experiment, the animals were randomly assigned to two groups. The experimental group (EG, $n = 6$) received intranasal oxytocin, 10 μL of an ampoule solution containing 5 IU/mL was instilled into each nostril. The control group (CG, $n = 6$) received an equivalent volume of saline (Dalchimpharm, Russia). Fifteen minutes after instillation, the animals were decapitated.

* Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n of August 23, 2010, On the Approval of the Rules of Laboratory Practice. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12079613/> (accessed December 5, 2024).

Seven brain regions were isolated: the left and right olfactory bulbs, corpora striata, hippocampi, and the hypothalamus, which was extracted as a single fragment. The brain tissue was immediately frozen and stored at -70°C until analysis. Tissue samples were homogenized using a CryoMill vibrational grinder (Retsch, Germany) at -198°C with liquid nitrogen. The cryogenically milled samples were suspended in 0.5 mL of phosphate-buffered saline (PBS, $\text{pH} = 7.4$). Oxytocin concentrations in different brain regions were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with a high-sensitivity oxytocin detection kit (Cloud-Clone Corp., USA), strictly following the manufacturer's instructions. After the reaction, optical density was measured at 450 nm.

Total protein content was determined using the Bradford assay [13]. Oxytocin concentrations were expressed in pg/mg of protein.

Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Bonferroni's multiple comparisons test as a post hoc analysis. Additionally, Student's t -test was applied to assess paired comparisons (differences between the left and right brain structures) and unpaired comparisons (differences between CG and EG).

RESULTS

ANOVA analysis revealed significant differences in oxytocin levels across the examined brain regions in CG mice ($F[6; 29] = 5.265$, $p = 0.0009$; Fig. 1a). The lowest oxytocin concentration was detected in the hypothalamus (4.22 ± 0.31 pg/mg of protein), while the highest level was observed in the right hippocampus (13.61 ± 0.68 pg/mg of protein). Post hoc analysis indicated that the right hippocampus exhibited significantly higher oxytocin levels than the contralateral (left) hippocampus ($p < 0.01$), hypothalamus ($p < 0.001$), and both the left and right corpus striatum ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively; Fig. 1a).

In EG mice, ANOVA also demonstrated significant oxytocin distribution differences across brain regions ($F[6; 22] = 2.771$, $p = 0.0368$). The highest oxytocin levels were again found in the hippocampus (left hippocampus: 15.69 ± 3.02 pg/mg of protein, right hippocampus: 15.59 pg/mg of protein). However, multiple pairwise comparisons revealed no statistically significant differences between the studied brain regions (Fig. 1b). This indirectly suggests a more uniform oxytocin distribution in the brains of animals that received oxytocin intranasally.

The comparison of oxytocin concentrations between CG and EG mice across brain regions is presented in Figure 2.

Fifteen minutes after oxytocin administration, a clear trend toward increased oxytocin levels was observed in the left olfactory bulb ($p = 0.0572$). In contrast, oxytocin levels in the right olfactory bulb remained unchanged (Fig. 2).

In CG mice, a significant asymmetry in hippocampal oxytocin levels was detected, with higher oxytocin levels in the right hippocampus ($p = 0.0192$). Following oxytocin administration, its concentration in the left hippocampus increased compared to CG mice receiving saline ($p = 0.0223$), and this asymmetry was no longer observed (Fig. 2).

In the hypothalamus, oxytocin levels were significantly higher in EG mice than in CG mice ($p = 0.0036$; Fig. 2).

In contrast, no significant differences in oxytocin levels were found between CG and EG mice in the corpus striatum (Fig. 2).

DISCUSSION

The ability of intranasally administered oxytocin to penetrate the hippocampal region, as demonstrated in

this study, is consistent with findings reported by other researchers. It has been established that in mice, oxytocin administration selectively activates regional cerebral blood flow in the hippocampus [14]. Additionally, direct evidence suggests an increase in oxytocin concentration in the hippocampus and corpus striatum in humans 39–51 minutes after intranasal administration [15, 16]. Furthermore, studies have documented elevated levels of labeled peptides in the striatum of rhesus macaques [17]. However, in our study, intranasal oxytocin administration did not result in significant changes in striatal oxytocin levels (see Fig. 2), despite the relatively low baseline oxytocin concentration in the corpus striatum of CG animals (see Fig. 1a). This suggests that the corpus striatum may be outside the direct pathway of oxytocin penetration into the brain, and a longer post-administration time (beyond

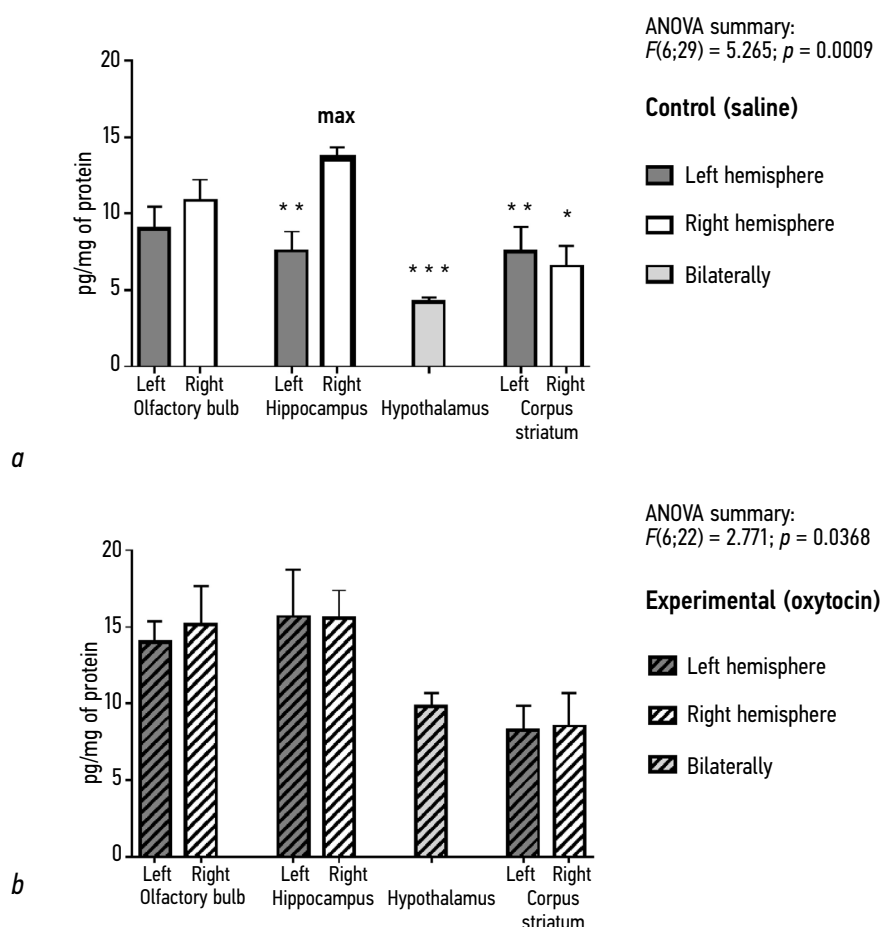


Fig. 1. Oxytocin levels in the mouse brain (pg/mg of protein): *a*, after saline administration; *b*, after oxytocin administration. Notes: "Left", left side of the brain; "Right", right side of the brain. Brain areas assessed: olfactory bulb, hippocampus, hypothalamus, and striatum. In fragment *a*, the bar representing oxytocin concentration in the right hippocampus is highlighted with a bold line and labeled "max". Bar heights represent mean values, with error bars indicating standard error ($M \pm SEM$). Significant differences from oxytocin levels in the right hippocampus: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$ (based on ANOVA)

Рис. 1. Уровень окситоцина в головном мозге мышей (пг/мг белка): *a* — после введения физиологического раствора, *b* — после введения окситоцина. Примечания: Лев — левая сторона мозга, Прав — правая сторона мозга; в нижней строке — области мозга, где измеряли уровень окситоцина: об. луковича — обонятельная луковича. На фрагменте *a* жирной линией и надписью «max» выделен столбик, показывающий содержание окситоцина в правом гиппокампе. Высота столбиков соответствует среднему значению, длина вертикального штриха — ошибке среднего ($M \pm SEM$). Отмечены значимые отличия от содержания окситоцина в правом гиппокампе: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (по результатам ANOVA)

15 minutes) might have led to an increase in oxytocin levels in the corpus striatum.

A key finding of this study is the importance of considering lateralization when predicting the distribution of administered substances in the brain. Unfortunately, most current research protocols overlook lateral differences, assuming that the brain is bilaterally symmetric by default. Our data indicate that mice exhibit an inherent right-sided asymmetry in hippocampal oxytocin levels, and after symmetrical intranasal instillation, oxytocin levels selectively increase in the left hippocampus. Therefore, the effects of intranasal oxytocin administration may differ fundamentally between left and right homologous brain regions.

Previously, we demonstrated that simultaneous oxytocin administration in both nostrils selectively alters monoamine metabolism in only one of the symmetric regions of the forebrain—either on the right or left side [4–6]. Moreover, monoamine metabolism in the left hippocampus (but not the right!) correlates with aggressive behavior: in low-aggression BALB/c mice, it correlates with dopamine turnover, while in highly aggressive outbred white mice, it correlates with serotonin turnover [7].

We propose that intranasal oxytocin administration enhances oxytocin penetration into the left side of the brain, primarily through the left olfactory bulb and hippocampus, ultimately reaching the hypothalamus. These

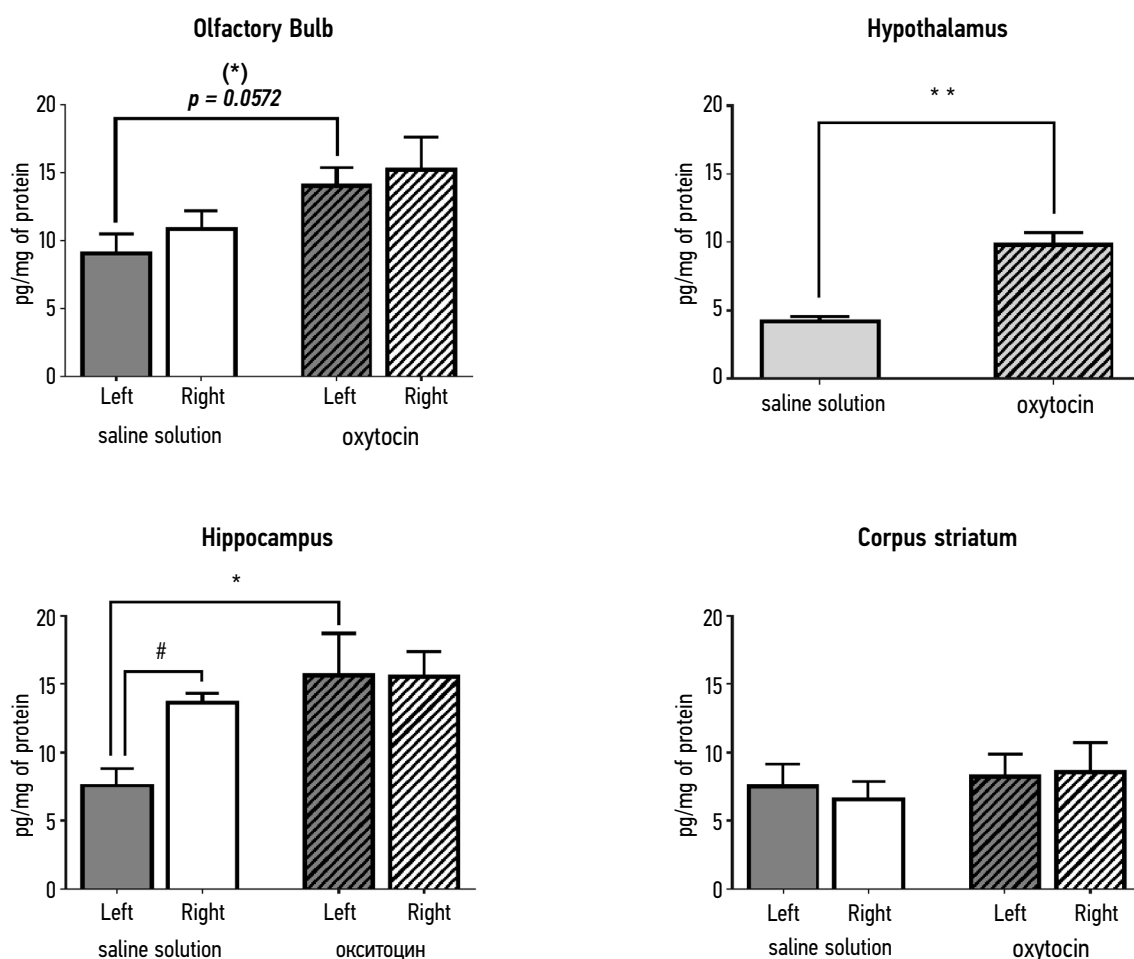


Fig. 2. Changes in oxytocin levels in different brain regions after intranasal administration of oxytocin. “Left”, left side of the brain (dark bars); “Right”, right side of the brain (light bars). The hypothalamus (sampled bilaterally) is represented by light gray bars. Groups: “Saline”, control mice receiving saline (solid bars); “Oxytocin”, experimental mice receiving oxytocin (hatched bars). Bar heights represent mean values, with error bars indicating standard error ($M \pm SEM$). Differences between groups: (*) $p = 0.0572$ — a trend toward increased oxytocin levels in the left olfactory bulb; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; differences between oxytocin levels in the left and right hippocampus: # — $p < 0.05$ (Student’s *t*-test)

Рис. 2. Изменение содержания окситоцина в различных областях головного мозга после интраназального введения окситоцина. Лев — левая сторона мозга (темные столбики), Прав — правая сторона мозга (светлые столбики); гипоталамус, ткань которого забирали билатерально, обозначен светло-серыми столбиками; в нижней строке — группы животных: физ. раствор — мыши контрольной группы, которым вводили физиологический раствор (гладкие столбики); окситоцин — мыши опытной группы, получавшие окситоцин (заштрихованные столбики). Высота столбиков соответствует среднему значению, длина вертикального штриха — ошибке среднего ($M \pm SEM$). Различия между группами: (*) $p = 0,0572$ — тенденция к возрастанию уровня окситоцина в левой обонятельной луковице; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; различия между уровнем окситоцина в левом и правом гиппокампе: # — $p < 0,05$ (по *t*-критерию Стьюдента)

results provide a possible explanation for our previously observed alterations in monoamine metabolism in the left hippocampus following symmetrical intranasal oxytocin administration in mice [4–7].

CONCLUSION

1. Oxytocin distribution in the mouse brain is uneven: the lowest concentration of oxytocin was observed in the hypothalamus, while the highest was in the right hippocampus, indicating an inherent right-sided asymmetry in hippocampal oxytocin levels.

2. When oxytocin is simultaneously administered to both nostrils, it predominantly spreads along the left side of the brain, targeting structures of the limbic system, as evidenced by increased concentrations in the left olfactory bulb, left hippocampus, and hypothalamus, but not in the corpus striatum.

3. Research protocols based on the assumption of symmetrical changes in left and right brain regions require reconsideration.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors made a significant contribution to the development of the concept, conducting the

study, and preparing the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each author: I.V. Karpova — data analysis, writing the article; M.V. Litvinova, I.Yu. Tissen, E.R. Bychkov — conducting the experiment; P.D. Shabanov — development of the general concept.

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

Source of funding. The work was part of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine, Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

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: И.В. Карпова — анализ данных, написание статьи; М.В. Литвинова, И.Ю. Тиссен, Е.Р. Бычков — проведение эксперимента; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России.

REFERENCES

1. Yao S, Kendrick KM. Effects of intranasal administration of oxytocin and vasopressin on social cognition and potential routes and mechanisms of action. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):323. doi: 10.3390/pharmaceutics14020323
2. Rae M, Lemos Duarte M, Gomes I, et al. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects. *Br J Pharmacol*. 2022;179(8):1544–1564. doi: 10.1111/bph.15481
3. Litvinova MV, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Influence of oxytocin on the central nervous system by different routes of administration. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):139–147. (In Russ.) EDN: ANORKE doi: 10.17816/phbn501752
4. Karpova IV, Mikheev VV, Marysheva VV, et al. Oxytocin-induced changes in monoamine level in symmetric brain structures of isolated aggressive C57Bl/6 Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;160(5):605–609. EDN: WVWDND doi: 10.1007/s10517-016-3228-2
5. Karpova IV, Bychkov ER, Marysheva VV, et al. Effects of oxytocin on the levels and metabolism of monoamines in the brain of white outbred mice during long-term social isolation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(6):714–717. EDN: XPAABR doi: 10.1007/s10517-017-3887-7
6. Karpova IV, Bychkov ER, Marysheva VV, et al. The effect of oxytocin on the level and monoamines turnover in the brain of isolated mice of high and low-aggressive lines. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):23–30. EDN: ZCJIRN doi: 10.17816/RCF15223-30
7. Karpova IV. *Asymmetry of monoaminergic systems of the brain*. [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2021. 46 p. (In Russ.)

8. Erdő F, Bors LA, Farkas D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull.* 2018;143:155–170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009
9. Quintana DS, Lischke A, Grace S, et al. Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research. *Mol Psychiatry.* 2021;26(1):80–91. doi: 10.1038/s41380-020-00864-7
10. Beard R, Singh N, Grundschober C, et al. High-yielding ^{18}F radiosynthesis of a novel oxytocin receptor tracer, a probe for nose-to-brain oxytocin uptake in vivo. *Chem Commun (Camb).* 2018;54(58):8120–8123. doi: 10.1039/c8cc01400k
11. Neumann ID, Maloumy R, Beiderbeck DI, et al. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(10):1985–1993. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.003
12. Smith AS, Korgan AC, Young WS. Oxytocin delivered nasally or intraperitoneally reaches the brain and plasma of normal and oxytocin knockout mice. *Pharmacol Res.* 2019;146:104324. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104324
13. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1-2):248–254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3
14. Galbusera A, De Felice A, Girardi S, et al. Intranasal oxytocin and vasopressin modulate divergent brainwide functional substrates. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(7):1420–1434. doi: 10.1038/npp.2016.283
15. Martins DA, Mazibuko N, Zelaya F, et al. Effects of route of administration on oxytocin-induced changes in regional cerebral blood flow in humans. *Nat Commun.* 2020;11(1):1160. doi: 10.1038/s41467-020-14845-5
16. Paloyelis Y, Doyle OM, Zelaya FO, et al. A spatiotemporal profile of in vivo cerebral blood flow changes following intranasal oxytocin in humans. *Biol Psychiatry.* 2016;79(8):693–705. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.005
17. Lee MR, Shnitko TA, Blue SW, et al. Labeled oxytocin administered via the intranasal route reaches the brain in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2020;11:2783. doi: 10.1038/s41467-020-15942-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yao S., Kendrick K.M. Effects of intranasal administration of oxytocin and vasopressin on social cognition and potential routes and mechanisms of action // *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14, N 2. P. 323. doi: 10.3390/pharmaceutics14020323
2. Rae M., Lemos Duarte M., Gomes I., et al. Oxytocin and vasopressin: Signalling, behavioural modulation and potential therapeutic effects // *Br J Pharmacol.* 2022. Vol. 179, N 8. P. 1544–1564. doi: 10.1111/bph.15481
3. Литвинова М.В., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Анализ действия окситоцина на центральную нервную систему при различных путях введения // *Психофармакология и биологическая наркологи.* 2023. Т. 14, № 2. С. 139–147. EDN: ANORKE doi: 10.17816/phbn501752
4. Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V., et al. Oxytocin-induced changes in monoamine level in symmetric brain structures of isolated aggressive C57Bl/6 Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016. Vol. 160, N 5. P. 605–609. (In Russ.) EDN: WVWDND doi: 10.1007/s10517-016-3228-2
5. Karpova I.V., Bychkov E.R., Marysheva V.V., et al. Effects of oxytocin on the levels and metabolism of monoamines in the brain of white outbred mice during long-term social isolation // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017. Vol. 163, N 6. P. 714–717. EDN: XPAABR doi: 10.1007/s10517-017-3887-7
6. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Марышева В.В., и др. Влияние окситоцина на уровень и обмен моноаминов в мозге изолированных мышей высоко- и низкоагрессивных линий // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017. Т. 15, № 2. С. 23–30. EDN: ZCJIRN doi: 10.17816/RCF15223-30
7. Карпова И.В. Асимметрия моноаминергических систем мозга. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Санкт-Петербург, 2021. 46 с.
8. Erdő F., Bors L.A., Farkas D., et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting // *Brain Res Bull.* 2018. Vol. 143. P. 155–170. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.009
9. Quintana D.S., Lischke A., Grace S., et al. Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research // *Mol Psychiatry.* 2021. Vol. 26, N 1. P. 80–91. doi: 10.1038/s41380-020-00864-7
10. Beard R., Singh N., Grundschober C., et al. High-yielding ^{18}F radiosynthesis of a novel oxytocin receptor tracer, a probe for nose-to-brain oxytocin uptake in vivo // *Chem Commun (Camb).* 2018. Vol. 54, N 58. P. 8120–8123. doi: 10.1039/c8cc01400k
11. Neumann I.D., Maloumy R., Beiderbeck D.I., et al. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. Vol. 38, N 10. P. 1985–1993. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.003
12. Smith A.S., Korgan A.C., Young W.S. Oxytocin delivered nasally or intraperitoneally reaches the brain and plasma of normal and oxytocin knockout mice // *Pharmacol Res.* 2019. Vol. 146. P. 104324. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104324
13. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal Biochem.* 1976. Vol. 72, N. 1-2. P. 248–254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3
14. Galbusera A., De Felice A., Girardi S., et al. Intranasal oxytocin and vasopressin modulate divergent brainwide functional substrates // *Neuropsychopharmacology.* 2017. Vol. 42, N 7. P. 1420–1434. doi: 10.1038/npp.2016.283
15. Martins D.A., Mazibuko N., Zelaya F., et al. Effects of route of administration on oxytocin-induced changes in regional cerebral blood flow in humans // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 1160. doi: 10.1038/s41467-020-14845-5
16. Paloyelis Y., Doyle O.M., Zelaya F.O., et al. A spatiotemporal profile of in vivo cerebral blood flow changes following intranasal oxytocin in humans // *Biol Psychiatry.* 2016. Vol. 79, N 8. P. 693–705. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.005
17. Lee M.R., Shnitko T.A., Blue S.W., et al. Labeled oxytocin administered via the intranasal route reaches the brain in rhesus macaques // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 2783. doi: 10.1038/s41467-020-15942-1

AUTHORS INFO

***Inessa V. Karpova**, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology),
Institute of Experimental Medicine;
address: Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician
Pavlov str., 12; ORCID: 0000-0001-8725-8095;
eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Maria V. Litvinova, post-graduate student;
eLibrary SPIN: 9548-4683; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Illya Yu. Tissen, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8710-9580; eLibrary SPIN: 9971-3496;
e-mail: iljatis@gmail.com

Evgeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

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

ОБ АВТОРАХ

***Инесса Владимировна Карпова**, д-р биол. наук,
Институт экспериментальной медицины;
адрес: Россия 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-8725-8095;
eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Мария Владимировна Литвинова, аспирант;
eLibrary SPIN: 9548-4683; e-mail: litvinova-masha@bk.ru

Илья Юрьевич Тиссен, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-8710-9580;
eLibrary SPIN: 9971-3496; e-mail: iljatis@gmail.com

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635902>

Kisspeptins Kiss1 and Kiss2 in fish modulate corticoliberin and gonadoliberin gene expression in brain structures of *Danio rerio*

Aleksey V. Lizunov, Aleksandra A. Blazhenko, Aleksey S. Komlev, Polina E. Petrova, Platon P. Khokhlov, Eugeny R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The kisspeptin system in the brain is crucial for regulating reproductive functions in humans and animals. In contrast to mammals, the brains of *Danio rerio* express two types of kisspeptins, Kiss1 and Kiss2. The role of these kisspeptins in hormonal regulation in fish remains an important area of investigation.

AIM: To examine the effects of Kiss1 and Kiss2 on corticoliberin and gonadoliberin gene expression in the midbrain and diencephalon of *Danio rerio*.

MATERIALS AND METHODS: Kisspeptins Kiss1 and Kiss2 are oligopeptides consisting of 13 and 9 amino acid residues, respectively. *Danio rerio* fish were administered intracerebroventricular injections of 1 ng and 4 ng of each peptide at 1 µL volumes. At 1 and 4 hours post-administration, the fish brains were extracted, and the midbrain and diencephalon were isolated as a single complex. Gene expression levels of corticoliberin and gonadoliberin were analyzed using real-time polymerase chain reaction (PCR).

RESULTS: Intracerebroventricular administration of Kiss1 and Kiss2 significantly modulated corticoliberin and gonadoliberin gene expression in the midbrain and diencephalon of *Danio rerio*. In the group injected with 4 ng of Kiss1, *corticoliberin* gene expression increased 17- and 65-fold after 4 hours compared to the control groups. In the group administered 1 ng of Kiss2, *corticoliberin* gene expression increased by 23- and 92-fold compared to the control groups after 1 hour. In the group administered 4 ng of Kiss1, *gonadoliberin* gene expression decreased threefold compared to the control group euthanized at 1 hour. In the group administered 1 ng of Kiss2, *gonadoliberin* gene expression decreased fourfold compared to the control group after 1 hour. In the group administered 1 ng of Kiss2, *gonadoliberin* gene expression decreased threefold compared to the control group after 4 hours.

CONCLUSION: The experimental results reveal that Kiss1 and Kiss2 kisspeptins in *Danio rerio* stimulate corticoliberin gene expression while suppressing gonadoliberin gene expression in the midbrain and diencephalon.

Keywords: *Danio rerio*; Kiss1; Kiss2; corticoliberin; gonadoliberin.

To cite this article

Lizunov AV, Blazhenko AA, Komlev AS, Petrova PE, Khokhlov PP, Bychkov EuR, Shabanov PD. Kisspeptins Kiss1 and Kiss2 in fish modulate corticoliberin and gonadoliberin gene expression in brain structures of *Danio rerio*. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):355–362. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635902>

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635902>

Кисспептины рыб Kiss1 и Kiss2 модулируют экспрессию генов кортиколиберина и гонадолиберина в структурах головного мозга *Danio rerio*

А.В. Лизунов, А.А. Блаженко, А.С. Комлев, П.Е. Петрова, П.П. Хохлов,
Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Кисспептиновая система мозга играет важную роль в регуляции репродуктивной функции человека и животных. В отличие от млекопитающих в мозге рыб *Danio rerio* экспрессируется 2 типа кисспептинов — Kiss1 и Kiss2. Актуальным является вопрос о роли кисспептинов в гормональной регуляции у рыб.

Цель. Изучить влияние Kiss1 и Kiss2 на экспрессию генов кортиколиберина и гонадолиберина в среднем и промежуточном мозге у *Danio rerio*.

Материалы и методы. Кисспептины Kiss1 и Kiss2 представляют собой олигопептиды длиной 13 и 9 аминокислотных остатков соответственно. Рыбам *Danio rerio* интрацеребровентрикулярно вводили 1 и 4 нг каждого пептида в объеме 1 мкл. Через 1 и 4 ч после введения олигопептидов, у рыб извлекали головной мозг, выделяли средний и промежуточный мозг единым комплексом и исследовали экспрессию генов кортиколиберина и гонадолиберина с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. При интрацеребровентрикулярном введении кисспептинов Kiss1 и Kiss2 отмечена модуляция экспрессия генов кортиколиберина и гонадолиберина в структурах среднего и промежуточного мозга *Danio rerio*. В группе, которой вводили Kiss1 в дозе 4 нг, через 4 ч экспрессия гена *Corticoliberin* повысилась по сравнению с контрольными группами в 17 и 65 раз. В группе, которой вводили Kiss2 в дозе 1 нг, через 1 ч экспрессия гена *Corticoliberin* повысилась по сравнению с контрольными группами в 23 и 92 раза. В группе, которой вводили Kiss1 в концентрации 4 нг, через 1 ч экспрессия гена *Gonadoliberin* понизилась в 3 раза по сравнению с контрольной группой, забитой через 1 час. В группе, которой вводили Kiss2 в концентрации 1 нг, через 1 ч экспрессия гена *Gonadoliberin* понизилась по сравнению с контрольной группой в 4 раза. В группе, которой вводили Kiss2 в концентрации 1 нг, через 4 ч экспрессия гена *Gonadoliberin* понизилась по сравнению с контрольной группой в 3 раза.

Заключение. Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что введение кисспептинов костистых рыб Kiss1 и Kiss2 приводит к активации гена кортиколиберина и подавлению активности гена гонадолиберина в структурах головного мозга рыб *Danio rerio*.

Ключевые слова: *Danio rerio*; Kiss1; Kiss2; кортиколиберин; гонадолиберин.

Как цитировать

Лизунов А.В., Блаженко А.А., Комлев А.С., Петрова П.Е., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Кисспептины рыб Kiss1 и Kiss2 модулируют экспрессию генов кортиколиберина и гонадолиберина в структурах головного мозга *Danio rerio* // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 355–362. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635902>

BACKGROUND

The kisspeptin system in the brain is crucial for regulating reproductive functions in humans and animals. Kisspeptin activates the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis by stimulating the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the hypothalamus [1]. In humans, the *Kiss1* gene encodes a 145-amino-acid protein. The active forms of kisspeptin are short peptides containing 54, 14, 13, and 10 amino acid residues, which bind to the kisspeptin receptor KISS1R.

The zebrafish (*Danio rerio*) is widely used as a model organism to evaluate the pharmacological activity of new compounds. In contrast to mammals, the brain of *Danio rerio* expresses two types of kisspeptins—Kiss1 and Kiss2. Kiss1 in fish is an ortholog of mammalian Kiss1; however, it does not regulate gonadal function but rather suppresses fear responses and promotes exploratory behavior [2]. At the same time, the Kiss2 peptide is involved in the regulation of reproductive function in fish and is synthesized in the periventricular region of the hypothalamus. Administration of Kiss2, but not Kiss1, increased the expression of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) genes in the pituitary gland of female *Danio rerio* [3].

GnRH is synthesized in the hypothalamus and stimulates the release of FSH and LH from the anterior pituitary gland. GnRH activity is also linked to sexual and social behavior in fish. Studies have shown that cichlids with elevated GnRH expression display a greater tendency for dominant behavior [1, 4]. In humans, GnRH is encoded by the *GNRH1* gene, whereas in *Danio rerio*, it is encoded by the *gnrh3* gene.

Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. CRH stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the anterior pituitary gland. It is primarily synthesized in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and is encoded by the *CRH* gene in humans and the *crh* gene in *Danio rerio*. CRH plays a key role in the stress response and is one of the primary triggers of anxiety, fear, and distress, which contribute to reduced appetite, sleep disturbances, and decreased sexual activity. Strong morphofunctional connections have been observed between corticotropin-releasing hormone-containing and kisspeptinergic neurons. One of the first studies investigating the influence of the HPA axis on kisspeptin suggested that both acute and chronic stress reduce kisspeptin levels, thereby suppressing the synthesis and secretion of pituitary LH [1, 5, 6].

AIM: To investigate the effects of intracerebroventricular administration of fish kisspeptins Kiss1 and Kiss2 in *Danio rerio* on the expression of gonadotropin-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone genes in the midbrain and diencephalon.

MATERIALS AND METHODS

The selection of experimental animals (*Danio rerio*) and their housing conditions have been previously described in detail [7]. Anesthesia and sample collection from the midbrain and diencephalon were performed according to standard protocols [8].

Danio rerio kisspeptins Kiss1 (NVAYYNLNSFGLRY-NH₂) and Kiss2 (FNYNPFGLRF-NH₂) were synthesized using the standard Fmoc-based solid-phase peptide synthesis method at the Department of General Pathology and Pathophysiology, Federal State Budgetary Scientific Institution, Institute of Experimental Medicine (St. Petersburg) [9].

The animals were divided into ten groups: Group 1 (Control 1), intracerebroventricular (ICV) injection of 1 μ L saline, euthanized 1 hour post-injection; Group 2 (Control 2), ICV injection of 1 μ L saline, euthanized 4 hours post-injection; Group 3 (Kiss1, 1 ng, 1 μ g/mL, 1 hour), ICV injection of 1 ng Kiss1, euthanized 1 hour post-injection; Group 4 (Kiss1, 1 ng, 1 μ g/mL, 4 hours), ICV injection of 1 ng Kiss1, euthanized 4 hours post-injection; Group 5 (Kiss1, 4 ng, 4 μ g/mL, 1 hour), ICV injection of 4 ng Kiss1, euthanized 1 hour post-injection; Group 6 (Kiss1, 4 ng, 4 μ g/mL, 4 hours), ICV injection of 4 ng Kiss1, euthanized 4 hours post-injection; Group 7 (Kiss2, 1 ng, 1 μ g/mL, 1 hour), ICV injection of 1 ng Kiss2, euthanized 1 hour post-injection; Group 8 (Kiss2, 1 ng, 1 μ g/mL, 4 hours), ICV injection of 1 ng Kiss2, euthanized 4 hours post-injection; Group 9 (Kiss2, 4 ng, 4 μ g/mL, 1 hour), ICV injection of 4 ng Kiss2, euthanized 1 hour post-injection; Group 10 (Kiss2, 4 ng, 4 μ g/mL, 4 hours), ICV injection of 4 ng Kiss2, euthanized 4 hours post-injection. All intracerebral injections were performed in a total volume of 1 μ L.

To assess the expression of corticoliberin and gonadoliberin genes, the fish brains were extracted 1 and 4 hours after Kiss1 and Kiss2 administration. The midbrain and diencephalon were isolated as a single unit, and total mRNA was extracted using a standard protocol. The dissected brain tissue was homogenized in 100 μ L of TRIzol reagent and incubated for 5 minutes at 40 °C. Then, 40 μ L of chloroform was added to each sample, mixed thoroughly, and incubated for 5 minutes with gentle agitation. The samples were centrifuged at 13,000 g for 10 minutes, and the upper phase was collected. An equal volume of isopropanol was added to the collected upper phase, mixed, and incubated at -20 °C for 24 hours. The samples were then centrifuged at 13,000 g for 10 minutes to collect the pellet. Isopropanol was removed, the pellet was washed with 70% ethanol, dried in a thermal block at 40 °C, and resuspended in 50 μ L of deionized water containing 1% RNase inhibitor. After mRNA extraction, reverse transcription reactions were performed. Real-time PCR was then performed using primers specific to the mRNA of corticotropin-releasing hormone (*corticoliberin*, JN859047.1) and gonadotropin-releasing hormone (*gonadoliberin*, AJ304429.1). The reference housekeeping genes used were *cyclophilin* and *glyceraldehyde-3-phosphate*

dehydrogenase (gapdh). The expression levels of corticoliberin and gonadoliberin genes were normalized to the geometric mean of the two reference genes (cyclophilin and gapdh) and calculated as relative expression values compared to the control groups.

Statistical analyses were performed using GraphPad PRISM 8.0. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of data distribution. If the data followed a normal distribution, one-way ANOVA was applied, followed by Tukey’s post hoc test for pairwise comparisons between experimental groups. If the data distribution was non-normal or unknown, the Kruskal–Wallis test was performed, followed by Dunn’s post hoc test for multiple comparisons. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The mRNA expression levels of the *corticoliberin* gene in the midbrain and diencephalon of *Danio rerio* exhibited the following patterns. In the control group (CG) sampled 1 hour after injection, *corticoliberin* gene expression was four times higher than in the CG sampled 4 hours after saline administration. In Group 3, 1 hour post-injection, *corticoliberin* expression was lower than in the CG (4 hours). In Groups 4 and 5, *corticoliberin* expression did not significantly differ from either CG at the 1-hour time point. In Group 6, *corticoliberin* expression increased 17-fold and 65-fold compared to both CGs after 4 hours. In Group 7, 1 hour post-injection, *corticoliberin* expression increased 23-fold and 92-fold compared to both CGs. In Group 8, after 4 hours, *corticoliberin* expression increased 17-fold and 64-fold compared to both CGs. In Group 9, 1 hour post-injection, *corticoliberin* expression increased 41-fold and 167-fold compared to both CGs. In Group 10, 4 hours post-injection, *corticoliberin* expression increased 19-fold and 75-fold compared to both CGs. These data are presented in Figure 1.

The mRNA expression levels of the *gonadoliberin* gene in the midbrain and diencephalon of *Danio rerio* showed the following results. In the CG sampled 1 hour after saline administration, *gonadoliberin* gene expression was three times higher than in the CG sampled after 4 hours. In groups that received ICV injections of Kiss1 and Kiss2 at a concentration of 1 ng, *gonadoliberin* expression did not

significantly differ from either CG at the 1-hour or 4-hour time points. In the group that received an ICV injection of Kiss1 at a concentration of 4 µg/mL, *gonadoliberin* expression decreased threefold compared to the CG sampled at 1 hour. In Group 6, 4 hours post-injection, *gonadoliberin* expression decreased 1.2-fold compared to the CG sampled at 1 hour. In Group 7, after 1 hour, *gonadoliberin* expression decreased fourfold compared to the CG sampled at 1 hour. In Group 8, after 4 hours, *gonadoliberin* expression decreased threefold compared to the CG sampled at 4 hours. In Group 9, after 1 hour, *gonadoliberin* expression decreased threefold compared to the CG sampled at 1 hour. In Group 10, after 4 hours, *gonadoliberin* expression decreased 2.4-fold compared to the CG sampled at 4 hours. These data are presented in Figure 2.

Previous behavioral experiments have demonstrated that various types of stress induce anxiety-like behavior in bony fish [2]. It has been established that this is associated with increased levels of CRH and GnRH in the brain of the studied animals [2, 11]. The regulation of peptide synthesis occurs both at the level of gene expression and at the post-translational level. Therefore, when investigating the mechanisms of action of drugs that alleviate stress-related conditions, it is essential to study changes in the expression levels of stress-related peptide genes. Kisspeptin-based drugs have previously been investigated as anti-stress agents [12]. The present study demonstrated that administration of the Kiss2 peptide in *Danio rerio* increased the expression of the corticoliberin gene while simultaneously decreasing the expression of the gonadoliberin gene in the brain of the studied fish. In contrast, the Kiss1 peptide significantly affected the upregulation of corticoliberin and the downregulation of gonadoliberin gene only at higher concentrations and longer exposure times. This suggests that different kisspeptins activate distinct signaling pathways in neural cells, leading to differential regulation of target genes. Previous studies have shown that CRH plays a key role in the stress-induced anxiety response [6]. Additionally, it has been demonstrated that GnRH is involved in activating reproductive and territorial behaviors in fish, which are linked to stress [4]. Therefore, a compound that activates the corticoliberin gene simultaneously represses the gonadoliberin gene in the brain of *Danio rerio*. It is worth

Table 1. Primer Sequence
Таблица 1. Последовательность праймеров

Gene	Primer sequences	
	Forward (5'–3')	Reverse (3'–5')
Cyclophilin	AGCATCCGCAACGGAAG	CCCTGTAGCCATAGCCAGG
Gapdh	GATACACGGAGCACCAGTT	GCCATCAGGTCACATACAG
Corticoliberin	GGTAACGGGATCCTGAGCAG	ATGATCTTGGGTTGTGGGT
Gonadoliberin	CACTGGTCATACGGTTGGCT	GCAACCTTCAGCATCCACC

noting that this effect at the cellular signaling level may arise from the interaction of different kisspeptins with various components of the signaling cascade. The opposing effects on the expression of *corticoliberin* and *gonadoliberein* genes are consistent with previous research findings [13, 14]. Multiple studies have demonstrated that regulatory

pathways through signaling cascades in humans and other animal species may function in entirely opposite directions [15, 16]. Consequently, in human cell culture experiments, unlike in fish, the regulation of *CRH* and *GNRH1* gene expression by kisspeptin drugs may be co-directional rather than opposing.

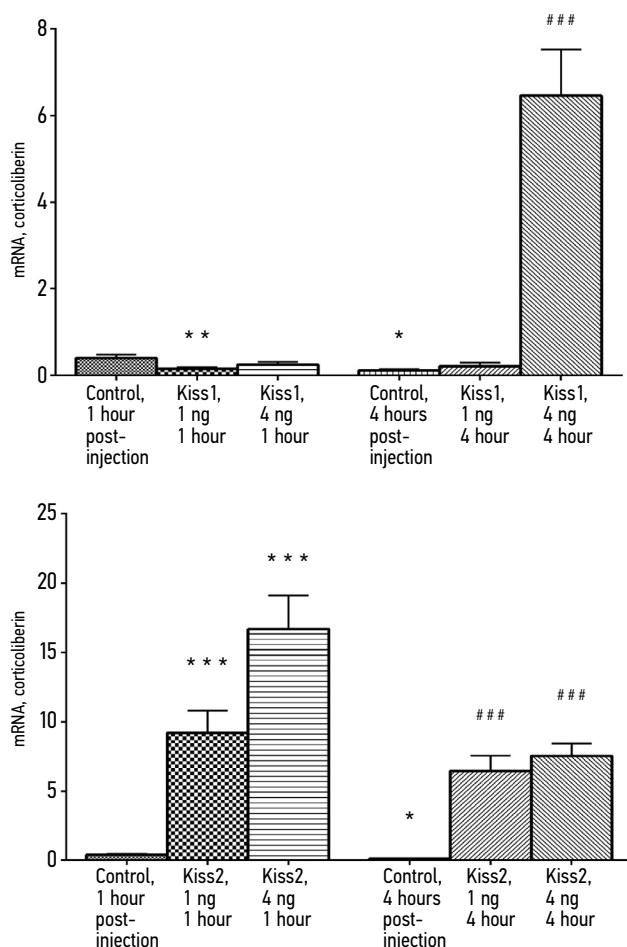


Fig. 1. Corticoliberin gene expression in the midbrain and diencephalon of *Danio rerio*. * — $p < 0.05$, *** — $p < 0.001$ relative to the control group euthanized after 1 hour; ### — $p < 0.001$ relative to the control group euthanized after 4 hours. Data are presented in arbitrary units normalized to the expression levels of *Cyclophilin* and *Gapdh* genes and calculated relative to the mean *corticoliberin* expression in the groups. The alignment was performed using the geometric mean of the reference genes (*Cyclophilin* and *Gapdh*). Data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm SEM$)

Рис. 1. Экспрессия гена кортиколиберина в среднем и промежуточном мозге *Danio rerio*. * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$ по отношению к группе контроля, забитой через 1 час; ### — $p < 0,001$ по отношению к группе контроля, забитой через 4 часа. Данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов циклофилина (*Cyclophilin*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии гена *Corticoliberin* в группах. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Cyclophilin* и *Gapdh*). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего

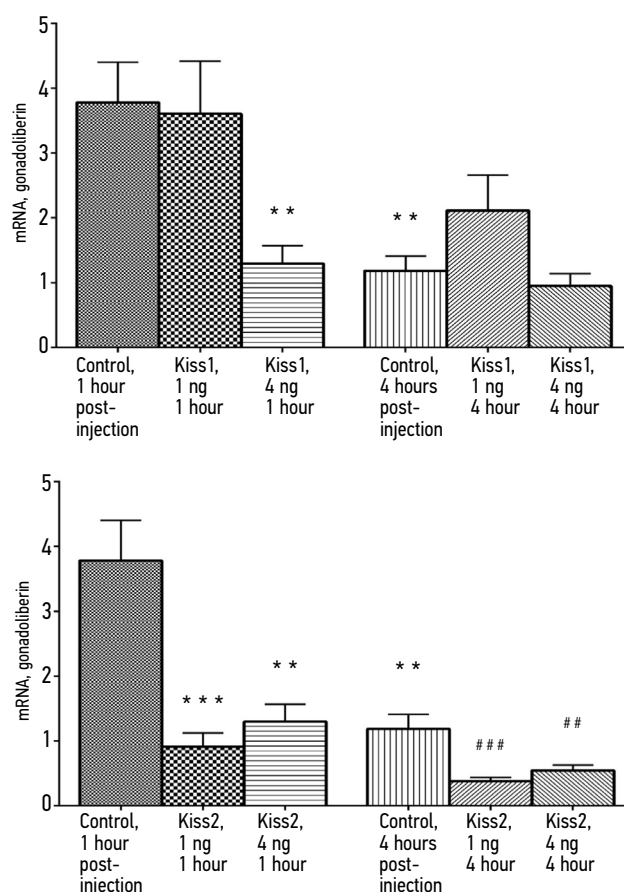


Fig. 2. Gonadoliberein gene expression in the midbrain and diencephalon of *Danio rerio*. ** — $p < 0.01$, *** — $p < 0.001$ relative to the control group euthanized after 1 hour; ## — $p < 0.01$, ### — $p < 0.001$ relative to the control group euthanized after 4 hours. Data are presented in arbitrary units normalized to the expression levels of *Cyclophilin* and *Gapdh* genes and calculated relative to the mean *gonadoliberein* expression in the groups. The alignment was performed using the geometric mean of the reference genes (*Cyclophilin* and *Gapdh*). Data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm SEM$)

Рис. 2. Экспрессия гена гонадolibерина в среднем и промежуточном мозге *Danio rerio*. ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по отношению к группе контроля, забитой через 1 ч; ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ по отношению к группе контроля, забитой через 4 ч. Данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов циклофилина (*Cyclophilin*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии гена *Gonadoliberein* в группах. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Cyclophilin* и *Gapdh*). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего

CONCLUSION

The obtained data expand current understanding of the mechanisms of action of kisspeptin-based drugs and suggest their potential for further investigation as anti-stress agents.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors made significant contributions to concept development, study activities, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: A.V. Lizunov — conducting RT-PCR experiments, A.A. Blazhenko — conducting experiments on intracerebral administration of drugs, dissecting animals, A.S. Komlev, P.E. Petrova — data analysis, P.P. Khokhlov — development of the general concept, writing the article, E.R. Bychkov — data analysis, article writing, P.D. Shabanov — development of the general concept.

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

Sources of funding. The study was part of the state task of the Institute of Experimental Medicine, Ministry of Education and Science of Russia.

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: А.В. Лизунов — проведение экспериментов по ОТ ПЦР, А.А. Блаженко — проведение экспериментов по введению препаратов интрацеребрально, препарирование животных, А.С. Комлев, П.Е. Петрова — анализ данных, П.П. Хохлов — разработка общей концепции, написание статьи, Е.Р. Бычков — анализ данных, написание статьи, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России.

REFERENCES

1. Needova AA, Kostina MI, Blazhenko AA Dynamics in cortisol levels in danio rerio fish under the influence of a synthetic analog of kisspeptin 1. *Biomedical Chemistry*. 2024;70(3):176–179. EDN: DLZZNG doi: 10.18097/PBMC20247003176
2. Ogawa S, Nathan FM, Parhar IS. Habenular kisspeptin modulates fear in the zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(10):3841–3846. doi: 10.1073/pnas.1314184111
3. Kitahashi T, Ogawa S, Parhar IS. Cloning and expression of kiss2 in the zebrafish and medaka. *Endocrinology*. 2009;150(2):821–831. doi: 10.1210/en.2008-0940
4. Chee SS, Espinoza WA, Iwaniuk AN, et al. Social status, breeding state, and GnRH soma size in convict cichlids (*Cryptoheros nigrofasciatus*). *Behav Brain Res*. 2013;237:318–324. doi: 10.1016/j.bbr.2012.09.023
5. Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, et al. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 2019;11:100191. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100191
6. Khokhlov PP, Bayramov AA, Blazhenko AA, et al. Peptide signalling systems of bony fish as a new molecular model for experimental neuropharmacology. *Bulletin of Smolensk State Medical Academy*. 2023;22(1):42–52. EDN: DGHYWC doi: 10.37903/vsgma.2023.1.6
7. Shabanov PD, Blazhenko AA, Devyashin AS, et al. In search of new brain biomarkers of stress. *Research*

Results in Pharmacology. 2021;7(1):41–46. EDN: IZPGYW doi: 10.3897/rrpharmacology.7.63326

8. Патент RUS № 2766689 / 30.12.2020. Blazhenko AA, Khokhlov PP, Lebedev AA, Shabanov PD. *Application of lidocaine for anaesthesia of the model organism Danio rerio in experimental conditions*. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48140886> EDN: WEGTHB

9. Khokhlov PP, Blazhenko AA, Komlev AS, et al. Synthetic analogues of kisspeptin peptides have pharmacological properties of natural peptides. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2023;86(11S):153a. (In Russ.) EDN: MOWCYR doi: 10.30906/ekf-2023-86s-153a

10. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):RESEARCH0034. doi: 10.1186/gb-2002-3-7-research0034

11. Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Moreno AS, et al. Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci*. 2008;28(35):8691–8697. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1775-08.2008

12. Thyssen IY, Lebedev AA, Tsikunov SG, Shabanov PD. Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):237–244. EDN: WVXICW doi: 10.17816/phbn623033

13. Lund J, Chen F, Hua A, et al. Comparative sequence analysis of 634 kb of the mouse chromosome 16 region of conserved synteny with the human velocardiofacial syndrome region on chromosome 22q11.2. *Genomics*. 2000;63(3):374–383. doi: 10.1006/geno.1999.6044

14. Stephen SL, Freestone K, Dunn S, et al. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease. *Int J Hypertens*. 2010;2010:646929. doi: 10.4061/2010/646929

15. Zarubina IV, Ganapolsky VP, Alexandrov PV, Shabanov PD. Study of meteoadaptogenic properties in healthy volunteers in cold exposure. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(1):1459–1463. EDN: HZUPKR

16. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2020;116(7):1254–1274. doi: 10.1093/cvr/cvz338

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нужнова А.А., Костина М.И., Блаженко А.А. Динамика кортизола у рыб *Danio rerio* под воздействием синтетического аналога кисспептина 1 // Биомедицинская химия. 2024. Т. 70, № 3. С. 176–179. EDN: DLZNG doi: 10.18097/PBMC20247003176

2. Ogawa S., Nathan F.M., Parhar I.S. Habenular kisspeptin modulates fear in the zebrafish // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. Vol. 111, N 10. P. 3841–3846. doi: 10.1073/pnas.1314184111

3. Kitahashi T., Ogawa S., Parhar I.S. Cloning and expression of kiss2 in the zebrafish and medaka // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, N 2. P. 821–831. doi: 10.1210/en.2008-0940

4. Chee S.S., Espinoza W.A., Iwaniuk A.N., et al. Social status, breeding state, and GnRH soma size in convict cichlids (*Cryptoheros nigrofasciatus*) // *Behav Brain Res*. 2013. Vol. 237. P. 318–324. doi: 10.1016/j.bbr.2012.09.023

5. Daviu N., Bruchas M.R., Moghaddam B., et al. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*. 2019. Vol. 11. P. 100191. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100191

6. Khokhlov P.P., Bayramov A.A., Blazhenko A.A., et al. Peptide signalling systems of bony fish as a new molecular model for experimental neuropharmacology // *Bulletin of Smolensk State Medical Academy*. 2023. Vol. 22, N 1. P. 42–52. EDN: DGHYWC doi: 10.37903/vsgma.2023.1.6

7. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S., et al. In search of new brain biomarkers of stress // *Research Results in Pharmacology*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 41–46. EDN: IZPGYW doi: 10.3897/rrpharmacology.7.63326

8. Патент РФ на изобретение № 2766689 / 30.12.2020. Блаженко А.А., Хохлов П.П., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Применение лидокаина для анестезии модельного организма *Danio rerio* в экспериментальных условиях. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48140886> Дата обращения: 15.11.2024. EDN: WEGTHB

9. Хохлов П.П., Блаженко А.А., Комлев А.С. и др., Синтетические аналоги пептидов кисспептинов обладают фармакологи-

ческими свойствами природных пептидов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023. Т. 86, № 11S. С. 153a. EDN: MOWCYR doi: 10.30906/ekf-2023-86s-153a

10. Vandesompele J., De Preter K., Pattyn F., et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes // *Genome Biol*. 2002;3(7):RESEARCH0034. doi: 10.1186/gb-2002-3-7-research0034

11. Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Moreno AS, et al. Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge // *J Neurosci*. 2008. Vol. 28, N 35. P. 8691–8697. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1775-08.2008

12. Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Кисспептин уменьшает проявления половой дисфункции у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 4. С. 237–244. EDN: WVXICW doi: 10.17816/phbn623033

13. Lund J, Chen F, Hua A., et al. Comparative sequence analysis of 634 kb of the mouse chromosome 16 region of conserved synteny with the human velocardiofacial syndrome region on chromosome 22q11.2 // *Genomics*. 2000. Vol. 63, N 3. P. 374–383. doi: 10.1006/geno.1999.6044

14. Stephen S.L., Freestone K., Dunn S., et al. Scavenger receptors and their potential as therapeutic targets in the treatment of cardiovascular disease // *Int J Hypertens*. 2010. Vol. 2010. P. 646929. doi: 10.4061/2010/646929

15. Зарубина И.В., Ганапольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Исследование метеoadаптoгенных свойств трекрезана у здоровых добровольцев в условиях холодового воздействия // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7, № 1. С. 1459–1463. EDN: HZUPKR

16. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis // *Cardiovasc Res*. 2020. Vol. 116, N 7. P. 1254–1274. doi: 10.1093/cvr/cvz338

AUTHORS INFO

***Aleksey V. Lizunov**, Cand. Sci. (Biology),
Institute of Experimental Medicine;
address: Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician
Pavlov st., 12; ORCID: 0000-0001-6458-5683;
e-mail: izya12005@yandex.ru

Alexandra A. Blazhenko, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8079-0991; eLibrary SPIN: 8762-3604;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Aleksey S. Komlev, ORCID: 0000-0001-9111-0755;
eLibrary SPIN: 5921-6703

Polina E. Petrova, ORCID: 0000-0002-9138-8076

Platon P. Khokhlov, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-6553-9267; eLibrary SPIN: 8673-7417;
e-mail: platonkh@list.ru

Eugenii R. Bychkov, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

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

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Владимирович Лизунов**, канд. биол. наук,
Институт экспериментальной медицины;
адрес: Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Академика
Павлова, 12; ORCID: 0000-0001-6458-5683;
e-mail: izya12005@yandex.ru

Александра Александровна Блаженко, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-8079-0991; eLibrary SPIN 8762-3604;
e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Алексей Сергеевич Комлев, ORCID: 0000-0001-9111-0755;
eLibrary SPIN: 5921-6703

Полина Евгеньевна Петрова, ORCID: 0000-0002-9138-8076

Платон Платонович Хохлов, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-6553-9267; eLibrary SPIN: 8673-7417;
e-mail: platonkh@list.ru

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку