

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

PSYCHOPHARMACOLOGY
AND ADDICTION BIOLOGY



ТОМ 16
VOLUME 16

ВЫПУСК 2
ISSUE 2

2025

FOUNDERS AND PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

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

EDITORIAL OFFICE

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: psypharm@eco-vector.com

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

Published quarterly

INDEXING

elibrary.ru

Lens

OpenAlex

CrossRef

Dimensions

ADVERTISE

Adv. department

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

E-mail: adv2@eco-vector.com

Subscription:

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

PSYCHOPHARMACOLOGY AND ADDICTION BIOLOGY

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

Volume 16 | Issue 2 | 2025

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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,

Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

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

РЕДАКЦИЯ

Адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

Журнал основан в 2000 году

в Санкт-Петербурге

Выходит 4 раза в год

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: *Н.М. Казимирчик*

Верстка: *О.В. Новикова*

Формат 60 × 90^{1/8}. Усл.-печ. л. 9,5.

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 № 5-8201-IV. Подписано в печать 21.07.2025.

Дата выхода в свет 30.07.2025

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

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

Том 16 | Выпуск 2 | 2025

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 Калусев, 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 Ганапольский, 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 Левченкова, 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 Тюрников, 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», 2025



CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLE

-  Exploring Novel Pharmacological Approaches to Acute Hypoxic Preconditioning 71
O.A. Mosin, A.E. Belenky, D.V. Stepanov, A.V. Evseev
-  Hippocampal Metabolism of Biogenic Metals and Selenium in Patients With Chronic Manganese Intoxication 81
D.I. Klimenko, E.O. Demidova, P.N. Varioshkin, M.E. Shemaev, N.Yu. Grigorieva, N.A. Belyakova, I.V. Karpova, N.V. Lapina

REVIEW

- Risks Associated With Hypoglycemic Pharmacotherapy in Elderly Patients With Neurological and Psychiatric Disorders 87
V.E. Novikov, K.D. Zagnet, E.V. Pozhilova
- Mechanism of Cuproptosis in Pathogenesis of Parkinson's diseases 99
V.I. Vashchenko, A.B. Chukhlovina, P.D. Shabanov
- Cardioprotective Effect of Dexmedetomidine for Prevention of Neurogenic Myocardial Dystrophy in Cardiac and Non-Cardiac Surgical Patients 117
O.N. Zabrodin, V.I. Strashnov

LETTER TO THE EDITOR

-  Commentary on the Use of Statistical Tests in Experimental Pharmacological Studies 125
P.P. Khokhlov, A.A. Nuzhnova, M.I. Kostina, A.A. Blazhenko, E.R. Bychkov

ANNIVERSARIES

-  Professor Petr D. Shabanov: A Celebrated Leader in St. Petersburg Pharmacology (on His 70th Anniversary) 131
A.A. Lebedev

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

-  Поиск новых путей для фармакологического preconditionирования к острой гипоксии 71
О.А. Мосин, А.Э. Беленький, Д.В. Степанов, А.В. Евсеев
-  Об особенностях обмена биогенных металлов и селена в гиппокампе при хроническом отравлении марганцем ... 81
Д.И. Клименко, Е.О. Демидова, П.Н. Вариошкин, М.Е. Шемаев, Н.Ю. Григорьева, Н.А. Белякова, И.В. Карпова, Н.В. Лапина

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Риски гипогликемической фармакотерапии у пожилых пациентов с неврологическими и психическими нарушениями 87
В.Е. Новиков, К.Д. Загнет, Е.В. Пожилова
- Механизм купроптоза в патогенезе болезни Паркинсона 99
В.И. Ващенко, А.Б. Чухловин, П.Д. Шабанов
- Кардиопротективное действие дексметомидина при кардиохирургических и некардиальных операциях в аспекте предупреждения нейрогенной дистрофии миокарда 117
О.Н. Забродин, В.И. Страшнов

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

-  Комментарии к использованию статистических критериев в экспериментальных исследованиях в фармакологии 125
П.П. Хохлов, А.А. Нужнова, М.И. Костина, А.А. Блаженко, Е.Р. Бычков

ЮБИЛЕИ

-  Лидер Санкт-Петербургских фармакологов профессор Петр Дмитриевич Шабанов (к 70-летию со дня рождения) 131
А.А. Лебедев

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn677816>

EDN: ZIYXCX

Exploring Novel Pharmacological Approaches to Acute Hypoxic Preconditioning

Oleg A. Mosin¹, Albert E. Belenky², Dmitry V. Stepanov¹, Andrey V. Evseev¹¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;² Medical and sanitary unit "Bryansk Arsenal", Bryansk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Metal compounds, particularly transition metal salt with various structural complexities, often demonstrate the pro-hypoxic effect. This effect can be used for acute exogenous hypoxic preconditioning.

AIM: The work aimed to assess the potential of specific metal complexes as pharmacological agents for acute exogenous hypoxic preconditioning in an experimental setting.

MATERIALS AND METHODS: The experiments were conducted on 140 male CBF1 mice weighing 20–25 g. Acute exogenous hypoxia was simulated using two methods: by placing animals in an enclosed space to induce acute hypoxia and hypercapnia, and by simulating the high-altitude environment to induce acute hypobaric hypoxia. The mice's tolerance to hypoxia and hypercapnia was evaluated by measuring survival time, whereas survival time at the lethal altitude was used to assess the tolerance to hypobaric hypoxia. The metal complexes $\pi Q1983$, $\pi Q2116$, and $\pi Q2721$ —which have been shown to have antihypoxic effects—were administered to mice daily by single intraperitoneal injection at 10, 25, and 40 mg/kg for 7 days prior to the experiments. At 10:00 a.m. on day 8, the animals were exposed to modelled acute exogenous hypoxia to assess the preconditioning effect. The effect of the compounds on thermogenic processes was evaluated by measuring rectal temperature.

RESULTS: Of the 3 compounds examined, only $\pi Q2721$ showed the preconditioning effect in the acute hypoxia and hypercapnia model. After 7 days of administration at 25 and 40 mg/kg, animal survival time increased by 56.5 % and 82.6 %, respectively. Each compound demonstrated a beneficial effect on the mice's tolerance to acute hypoxia in the acute hypobaric hypoxia model.

CONCLUSION: In two models of acute, exogenous hypoxia, all three metal complexes— $\pi Q1983$, $\pi Q2116$, and $\pi Q2721$ —that were investigated in mouse experiments showed the preconditioning effect, which was most significant in acute hypobaric hypoxia conditions. In contrast to $\pi Q1983$ and $\pi Q2116$, $\pi Q2721$ exhibited the significant dose-dependent preconditioning effect in models of acute hypoxia and hypercapnia and acute hypobaric hypoxia that considerably enhances the animal tolerance to oxygen deficiency. The preconditioning effect of metal complexes is most effectively achieved in conjunction with the induction of hypothermia, which can serve as a valuable marker in the targeted search for novel pharmacological agents for preconditioning.

Keywords: acute exogenous hypoxia; pharmacological preconditioning; metal complexes; mice.

To cite this article

Mosin OA, Belenky AE, Stepanov DV, Evseev AV. Exploring Novel Pharmacological Approaches to Acute Hypoxic Preconditioning. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):71–80. DOI: 10.17816/phbn677816 EDN: ZIYXCX

Received: 28.03.2025

Accepted: 24.06.2025

Published: 04.07.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn677816>

EDN: ZIYXCX

Поиск новых путей для фармакологического прекондиционирования к острой гипоксии

О.А. Мосин¹, А.Э. Беленький², Д.В. Степанов¹, А.В. Евсеев¹¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия;² Медико-санитарная часть «Брянский Арсенал», Брянск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Прогипоксическое действие нередко демонстрируют металлодержащие вещества — соли переходных металлов различной степени сложности. Данный эффект может быть использован для прекондиционирования к острой экзогенной гипоксии.

Цель — оценить возможность применения некоторых металлокомплексных соединений в качестве агентов фармакологического прекондиционирования к острой экзогенной гипоксии в эксперименте.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 140 мышах-самцах линии CBF1 массой 20–25 г. Моделирование острой экзогенной гипоксии осуществляли 2 способами — путем помещения животных в замкнутое пространство (острая гипоксия с гиперкапнией) и путем имитации подъема на высоту (острая гипобарическая гипоксия). Толерантность мышей к острой гипоксии с гиперкапнией оценивали по показателю «продолжительность жизни», а к острой гипобарической гипоксии — по показателю «резервное время». Предварительно на протяжении 7 сут осуществляли ежедневное разовое внутрибрюшинное введение металлокомплексных веществ пQ1983, пQ2116 и пQ2721 в дозах 10, 25 и 40 мг/кг, ранее зарекомендовавших себя в качестве антигипоксических средств. На 8-е сутки в 10:00 мышей помещали в условия острой экзогенной гипоксии в соответствии с моделью для оценки результата прекондиционирования. Влияние веществ на процессы теплообразования изучали путем измерения ректальной температуры.

Результаты. В условиях острой гипоксии с гиперкапнией из 3 изученных веществ прекондиционирующий эффект продемонстрировало лишь вещество пQ2721. После 7-суточного его введения в дозах 25 и 40 мг/кг зафиксирован прирост продолжительности жизни животных на 56,5 и 82,6% соответственно. На модели острой гипобарической гипоксии положительное влияние на толерантность мышей к острой гипоксии продемонстрировали все вещества.

Заключение. Во всех 3 комплексных соединениях металлов: пQ1983, пQ2116, пQ2721, — изученных на 2 моделях острой экзогенной гипоксии в опытах на мышах, выявлен прекондиционирующий эффект, который наиболее отчетливо проявляет себя в условиях ОГ + Гб. В отличие от веществ пQ1983 и пQ2116, вещество пQ2721 на моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии обеспечивает отчетливое дозозависимое прекондиционирующее действие, в значительной степени повышая толерантность животных к дефициту кислорода. Прекондиционирующий эффект металлокомплексных соединений наиболее эффективно осуществляется при развитии сопутствующей гипотермии, что может быть использовано в качестве индикатора в целенаправленном поиске новых агентов для фармакологического прекондиционирования.

Ключевые слова: острая экзогенная гипоксия; фармакологическое прекондиционирование; комплексные соединения металлов; мыши.

Как цитировать

Мосин О.А., Беленький А.Э., Степанов Д.В., Евсеев А.В. Поиск новых путей для фармакологического прекондиционирования к острой гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 71–80. DOI: 10.17816/phbn677816 EDN: ZIYXCX

BACKGROUND

Acute hypoxic preconditioning is a method of periodic exposure of the body, tissues, or organs to hypoxia- or ischemia-inducing factors, followed by restoration of circulation and oxygenation to develop tolerance to severe prolonged hypoxia (ischemia).

The terms “preconditioning” and “tolerance” were first introduced by Janoff in 1964 [1]. In the late 20th century, Marry et al. [2] demonstrated on myocardial tissue that multiple brief episodes of ischemia can protect living tissues from subsequent prolonged ischemic damage, a phenomenon termed “ischemic preconditioning”. Shortly thereafter, evidence emerged regarding hypoxic/ischemic tolerance in the brain [1, 2]. Current research has elucidated the mechanisms of cerebral ischemic preconditioning using *in vivo* and *in vitro* models [3, 5–8].

Since some pharmacological agents exert a hypoxia-like effect as part of their primary or adverse effects (acting as hypoxia mimetics), attempts have been made to achieve preconditioning through the administration of various chemical agents. It has been established that pro-hypoxic effects are often exhibited by metal compounds — transition metal salts with various structural complexities, including zinc, nickel, cobalt, iron, chromium, and others [9, 10].

This led to the concept of using zinc- and nickel-containing metal compounds as pharmacological preconditioning agents.

The aim of this study was to assess the potential of specific metal complexes as pharmacological agents for acute exogenous hypoxic preconditioning in an experimental setting.

METHODS

The experiments were conducted on 140 male CBF1 mice weighing 20–25 g. Acute exogenous hypoxia was simulated using two methods: by placing animals in an enclosed space to induce acute hypoxia and hypercapnia (AH+Hc), and by simulating the high-altitude environment to induce acute hypobaric hypoxia (AH+Hb). In both cases, the mice were placed in 0.25 L glass containers (pharmaceutical glass stoppered jars [shtanglas]). For AH+Hc modeling, after sealing the containers, mice’s tolerance to hypoxia and hypercapnia

was evaluated by measuring survival time [11]. AH+Hb was modeled using an original method [12] involving gradual pressure reduction in the container controlled by a pressure sensor, simulating ascent to 10,000 m (“lethal altitude”) at 50 m/s. Mice’s tolerance to acute hypobaric hypoxia was evaluated by measuring survival time at the lethal altitude. Animal death in both models was determined at the onset of the second agonal gasp.

For 7 days prior to the induction of acute exogenous hypoxia, the mice received daily single intraperitoneal injections of metal complexes π Q1983, π Q2116, and π Q2721, previously shown to have antihypoxic effects [13, 14]. Their presumed mechanism of action involves suppression of energy metabolism, indirectly supported by their ability to induce significant hypothermic effects within 20–30 minutes post-administration (Table 1).

According to the selected models of acute exogenous hypoxia, the studied compounds, and their dosages, the mice were divided into 20 groups of 7 animals each. Thus, for each hypoxia modeling method, 1 control group (CG) and 9 experimental groups (EGs) were formed.

Mice in the EGs received intraperitoneal injections of the compounds at 10:00 daily at doses of 10, 25, and 40 mg/kg, previously dissolved in 0.3 mL of sodium chloride solution. Mice in the CG received sham injections of 0.9% NaCl (physiological saline) in the same volume and according to the same schedule. At 10:00 on day 8, the animals were exposed to modelled acute exogenous hypoxia to assess the preconditioning effect.

The effect of the metal complexes on thermogenic processes in mice was evaluated by measuring rectal temperature. Measurements were taken twice daily: immediately before compound administration (first measurement) and 60 minutes post-injection (second measurement) using a TM-902C electric thermometer (S-Line, China).

Statistical analysis was performed using methods of variational statistics [15] with Microsoft Excel 2024 and Statistica 10 software packages. Quantitative assessment of parameter typicalness was determined by median. Variation was evaluated using lower and upper quartiles, as well as interquartile range. Due to the small sample size, normality testing was not feasible. Differences between compared values were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Table 1. General characteristics of the investigated metal complexes

Code	Metall	Ligand L ¹	Ligand L ²	Base
π Q1983	Zn(II)	3-Hydroxy-2-ethyl-5-methylpyridine	No	Dibenzyl diselenide
π Q2116	Ni(II)	4-Hydroxycoumarin	No	Water
π Q2721	Zn(II)	Diselenodipropionic acid	Acetic acid	No

RESULTS

In the CG, rectal temperature fluctuations before and after sham injections were statistically indistinguishable, whereas in the EGs, rectal temperature in animals decreased to varying degrees after each administration of metal complexes, particularly at doses of 25 and 40 mg/kg, but generally returned to baseline on the following day (Figs. 1 and 2).

Analysis of temperature curves over 8 days revealed that the hypothermic effect of the zinc-containing compound π Q1983 was largely dose-independent and significantly diminished by the end of the observation period. Comparing these findings with first measurement results from days 1–4, this may indicate the development of tolerance to this metal complex (Fig. 1). Second measurements showed that the maximum reduction in rectal temperature with π Q1983 was after its administration at doses of 10 mg/kg (day 6) and 25 mg/kg (day 4), decreasing from 37 °C to 34.8 °C, i. e. by ~ 2.2 °C.

Tolerance to the preconditioning agent was also observed following the administration of π Q2116 and π Q2721 at a dose of 10 mg/kg (Fig. 2). In these experiments, the maximum hypothermic effect reached only 1.6 °C ($p > 0.05$) for π Q2116 and 2.1 °C ($p < 0.05$) for π Q2721, comparable to the effect after the administration of π Q1983 at the same dose. However, at doses of 25 and 40 mg/kg, these two metal complexes induced significant hypothermia. At 25 mg/kg, π Q2116 reduced rectal temperature in mice from 36.8 °C to 34.3 °C (day 6), whereas at 40 mg/kg, it decreased from 37.0 °C to 30.7 °C (day 4), i. e. by 6.6 °C ($p < 0.001$). Given the trend line of the first measurements, no tolerance developed to π Q2721 administered at 40 mg/kg, which can be considered a positive indicator of the potential for preconditioning tolerance to acute hypoxia in mice.

As shown in Table 2, by day 7 of observation, the hypothermic effect according to the first measurements was most pronounced after the administration of the zinc-containing compound π Q2721 at 40 mg/kg (-3.7 °C, $p < 0.005$), enhancing its prospects among other compounds and suggesting this metal complex potential preconditioning effect against acute hypoxia. Even at 25 mg/kg, this compound demonstrated a statistically significant rectal temperature reduction of 1.5 °C ($p < 0.05$).

Based on the findings, it appeared logical to make another assumption regarding the preconditioning effect of the nickel-containing compound π Q2116, which reduced the rectal temperature of the mice by 2.5 °C ($p < 0.05$) on day 7 of the experiment at a dose of 25 mg/kg. However, at the maximum of the studied doses (40 mg/kg), this metal complex did not produce a statistically significant change in rectal temperature.

The second stage of the study examined mice tolerance to acute exogenous hypoxia after 7-day pharmacological preconditioning (Figs. 3, 4).

As shown in Fig. 3, under AH+Hc conditions, of the three compounds examined, only π Q2721 (excluding the 10 mg/kg dose) demonstrated a statistically significant preconditioning effect. After 7 days of administration at 25 and 40 mg/kg, animal survival time increased by 56.5% and 82.6%, respectively ($p < 0.005$).

The effects of metal complexes π Q1983, π Q2116, and π Q2721 on mice tolerance to acute hypobaric hypoxia (AH+Hb) are shown in Fig. 4. It can be concluded that all compounds statistically significantly extended the survival time of the animals at an altitude of 10,000 m (lethal altitude). Even at 10 mg/kg doses, their protective effect exceeded control group indicators by at least twofold. The most substantial changes were observed with π Q2721, which increased mice tolerance to AH+Hb by 3.5- and 4.6-fold at doses of 25 and 40 mg/kg, respectively ($p < 0.001$), and by 2.4-fold at 10 mg/kg.

π Q2721 ranked second by the level of antihypoxic activity in these experiments. Unfortunately, unlike π Q2721, the metal complexes π Q2116 and π Q1983 exerted their protective effects in a dose-independent manner, which is unlikely to be considered their advantages.

DISCUSSION

According to modern scientific concepts, ischemic/hypoxic tolerance in living tissue induced by ischemic preconditioning involves two sequential phases: an early phase (development of tolerance) and a late phase (establishment of tolerance) [3, 7, 8, 16]. The first phase is characterized by rapid cellular changes (minutes to hours), including activation of protein kinases, proteases, conformational changes in ion channel structures, membrane and cytosolic receptors, redox-sensitive molecules, and possibly changes in gene expression to a lesser extent. The second phase (after 24 hours) involves later mechanisms of tolerance formation, manifested through genome activation followed by vigorous synthesis of proteins essential for cell survival under conditions of progressing acute ischemia and hypoxia.

In the described experiments, pharmacological preconditioning agents were chemical compounds capable of rapidly (15–30 minutes) reducing body temperature in healthy animals (mice, rats, cats) via various administration routes. This effect can only be achieved through active suppression (inhibition) of energy production in the body, primarily in skeletal muscle cells [17]. It is well-known that the sole method for rapid reduction of cellular energy charge involves using mitochondrial bioenergetic function inhibitors, accompanied by decreased ATP production. Essentially, this implements an effect described as pro-hypoxic [18, 19]. The pro-hypoxic effects of chemical compounds most commonly involve mechanisms that induce hemic or histotoxic hypoxia, collectively termed “chemical hypoxia” in the literature [10].

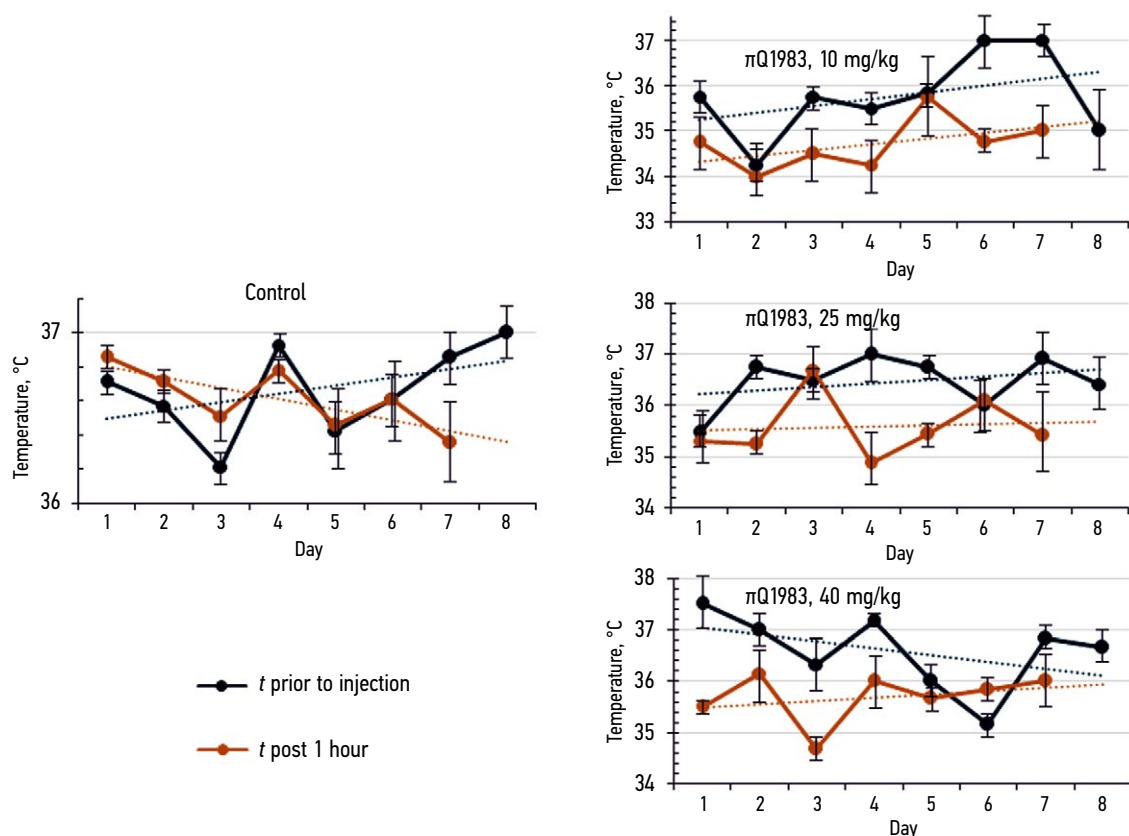


Fig. 1. Rectal temperature patterns in combined control groups ($n = 14$) and during preconditioning with π Q1983.

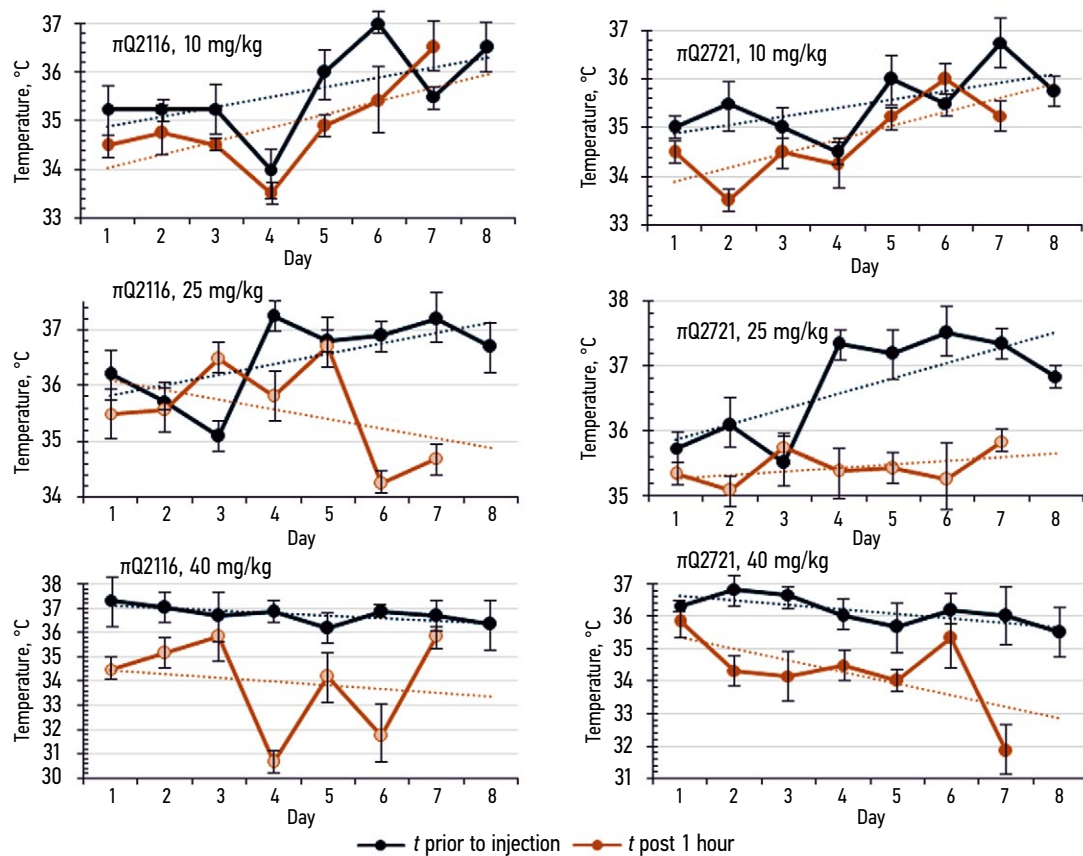
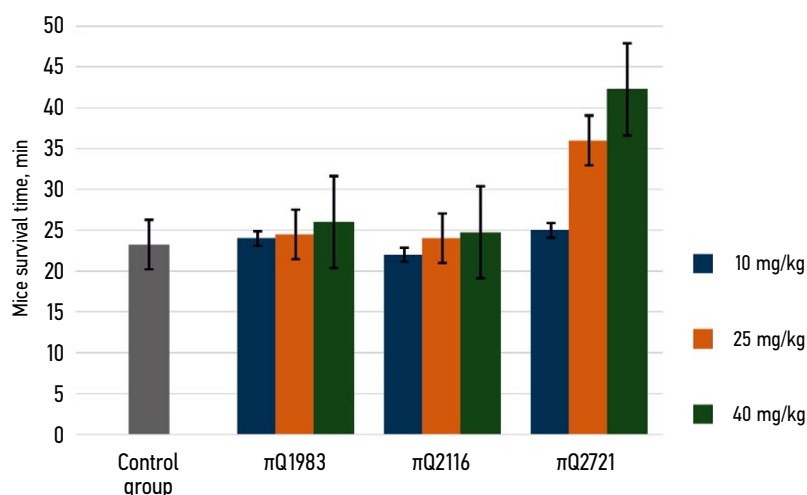
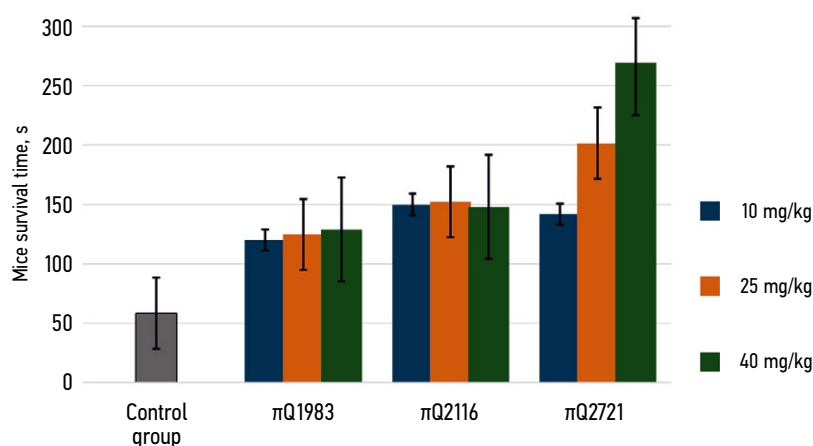


Fig. 2. Rectal temperature patterns during preconditioning with π Q2116 and π Q2721.

Table 2. Rectal temperature variations in mice on days 7 and 8 after preconditioning with metal complexes

Code of the compound	Dose, mg/kg	Temperature on day 7, first measurement, °C	Temperature on day 7, second measurement, °C	Temperature on day 8, °C
Control group (n = 14)	–	36.86 (36.83; 37.83)	36.36 (36.5; 37.5)	37.0 (36.0; 37.5)
	10 (n = 14)	37.0 (36.5; 37.0)	35.0 (34.5; 35.5)	36.5 (36.0; 36.75)
πQ1983	25 (n = 14)	36.92 (36.5; 38.0)	35.42 (34.0; 36.5)	36.42 (35.5; 37.5)
	40 (n = 14)	36.83 (36.5; 37.0)	36.0 (35.5; 36.5)	36.67 (36.5; 37.5)
πQ2116	10 (n = 14)	35.5 (35.0; 36.0)	36.5 (36.0; 37.0)	36.5 (36.25; 37.25)
	25 (n = 14)	37.2 (34.0; 35.0)	34.7 (34.03; 36.92)	36.7 (35.5; 38.0)
	40 (n = 14)	36.67 (36.0; 37.0)	35.83 (35.0; 36.5)	36.33 (35.5; 38.0)
πQ2721	10 (n = 14)	36.75 (36.5; 37.0)	35.25 (35.0; 35.5)	35.75 (35.5; 36.0)
	25 (n = 14)	37.33 (36.0; 38.0)	35.83 (35.0; 37.0)	36.83 (35.0; 38.0)
	40 (n = 14)	36.0 (35.5; 36.5)	31.83 (26.5; 35.0)	35.5 (34.5; 36.5)

**Fig. 3.** Tolerance of mice to acute hypoxia and hypercapnia after 7-day preconditioning with metal complexes.**Fig. 4.** Tolerance of mice to acute hypobaric hypoxia after 7-day preconditioning with metal complexes.

Although there is no direct evidence of pro-hypoxic effects for the compounds π Q1983, π Q2116, and π Q2721, our experimental data on metal complexes as antihypoxants, combined with literature reports indicating that transition metal ions inhibit mitochondrial function [20], prompted an investigation into their preconditioning effects in models of acute exogenous hypoxia. Further justification for these experiments came from our earlier studies where the zinc-containing metal complex π Q1104 was shown via polarography to reversibly inhibit oxidative phosphorylation in mitochondria of neurons in the somatosensory cortex of cats [21].

Despite the experimentally confirmed antihypoxic effects of the tested metal complexes, only π Q2721 demonstrated a preconditioning effect on the AH+Hc model after 7 days of administration. This effect was observed starting at a dose of 25 mg/kg. The effect became more pronounced at a dose of 40 mg/kg.

At the same time, on the AH+Hb model, the preconditioning effect was observed for all studied compounds, arranged in the order corresponding to the magnitude of this effect: π Q2721, π Q2116, and π Q1983. Thus, π Q2721 again emerged as the leading compound. Despite the positive effects detected in π Q1983 and π Q2116, these metal complexes did not demonstrate dose-dependent effects at the final experimental stage. As for π Q2721, it provided a statistically significant increase in the preconditioning with dose escalation. The absence of dose-dependent action in π Q1983 and π Q2116 diminishes their prospects in terms of their potential use as pharmacological preconditioning agents.

Pharmacological preconditioning occurs only when a chemical compound initiates a distinct hypothermic effect. The hypobaric model is rightfully considered the most sensitive for detecting protective effects during acute hypoxia in animals, as it represents a “purer” form of oxygen deprivation compared to the hypercapnia, where carbon dioxide significantly influences the final outcome [22].

According to studies by Gavrilina [9] conducted on the AH+Hb model, cobalt and nickel chlorides provided the greatest preconditioning effect in mice among the tested compounds, demonstrating neuroprotective action and inducing pronounced hypothermia. However, these experiments did not investigate the dose-dependence of the effects of these compounds. The conclusion was drawn that hypothermia (direct or chemically mediated) is an essential component for successful initiation of pharmacological preconditioning.

Thus, based on our own data and literature analysis, we propose a hypothesis that the mechanisms of pharmacological preconditioning induced by the metal complex π Q2721 may involve two key factors. First, its ability to limit the rate of bioenergetic processes in body tissues, primarily in skeletal muscles and cerebral neurons. This effect likely enhances

hypothermia by reducing the activity of neurons in the hypothalamic chemical thermoregulation center responsible for heat production. Second, according to chemistry experts, transition metal ions such as cobalt, nickel, and others can replace iron ions in heme oxygen sensors and mitochondrial complex III of the electron transport chain [10, 23]. Considering that the most active compound in our study, π Q2721, contains divalent zinc as the complexing metal, which does not change valence during biological reactions, its potential influence on oxygen sensors can be ruled out. However, it has been known since the 1960-s that zinc ions *in vitro*, even at trace concentrations (10^{-6} – 10^{-5} M), effectively inhibit the mitochondrial respiratory chain by blocking the site between cytochromes b and c₁. Furthermore, the electron transport inhibition effect in the mitochondrial compartment may be enhanced through direct competitive interactions between Zn^{2+} and Fe^{2+} [20].

CONCLUSION

Among the three metal complexes— π Q1983, π Q2116, and π Q2721—studied in two models of acute exogenous hypoxia in mice, all demonstrated the preconditioning effect, which was most pronounced under AH+Hb conditions.

Unlike the metal complexes π Q1983 (zinc II) and π Q2116 (nickel II), the compound π Q2721 (zinc II) exhibited a distinct dose-dependent preconditioning effect in the AH+Hc and AH+Hb models, thereby significantly enhancing the animals' tolerance to oxygen deficiency.

The preconditioning effect of metal complexes is most pronounced in conjunction with hypothermia, which can serve as a valuable marker in the targeted search for novel pharmacological agents for preconditioning.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. O.A. Mosin, A.E. Belenky, D.V. Stepanov, A.V. Evseev: writing—original draft, data analysis; A.V. Evseev: writing—review & editing, conceptualization. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethical review. The study was approved by the Local Ethics Committee of Northern State Medical University (Minutes No. 76 dated March 23, 2024).

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. Data generated in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.А. Мосин, А.Э. Беленький, Д.В. Степанов, А.В. Евсеев — написание статьи, анализ данных; А.В. Евсеев — редактирование статьи, разработка общей концепции. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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.

Этическая экспертиза. Рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ», протокол №76 от 23.03.2024 г.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

REFERENCES | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock; effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *Int Anesthesiol Clin.* 1964;2:251–269. doi: 10.1097/00004311-196402000-00008
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124–1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124
3. Kirino T, Tsujita Y, Tamura A. Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991;11(2):299–307. doi: 10.1097/00004647-200211000-00001
4. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res.* 1990;528(1):21–24. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05890.x
5. Gidday JM, Perez-Pinzon MA, Zhang JH. *Innate tolerance in the CNS: translational neuroprotection by pre- and post-conditioning.* New York: Springer; 2013. 699 p. doi: 10.1016/0304-3940(94)90455-3
6. Obrenovitch TP. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol Rev.* 2008;88(1):211–247. doi: 10.1152/physrev.00039.2006 EDN: MLDOXL
7. Shpargel KB, Jalabi W, Jin Y, et al. Preconditioning paradigms and pathways in the brain. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(S2):S77–S82. doi: 10.3949/ccjm.75.Supp_2.S77 EDN: ROJBOT
8. Steiger H, Hänggi D. Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(1):1–10. doi: 10.1007/s00701-006-1057-1
9. Gavrulina TV. *Pharmacological mechanisms of neuroprotective effect of preconditioning in complete cerebral ischemia.* [dissertation abstract]. Ulan-Ude; 2004. 22 p. (In Russ.) EDN: ZMVRIV
10. Kostevich VA. *Study of molecular mechanisms of lactoferrin anti-hypoxic activity.* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2016. 107 p.
11. *Methodological Recommendations for experimental study of drugs proposed for clinical trials as anti-hypoxic agents.* Lukyanova LD, editor. Moscow; 1990. 18 p.
12. Evseev AV, Sosin DV, Tikhonov VG, Mosin OA. Device for modeling hypobaric hypoxia in mice. *Rationalization Certificate No.1675.* Registered by BRIZ of Smolensk State Medical University 05.06.24.
13. Evseev AV, Belenky AE, Surmenyov DV, et al. New nickel-based metal complex compound and its effect on organism resistance to acute hypoxia. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2022;21(4):5–13. doi: 10.37903/vsgma.2022.4.1 EDN: LKKDLW
14. Evseev AV, Belenky AE, Surmenyov DV, et al. II-valent metals complex compounds and prospects of the acute hypoxia protection. *Review Clinical Pharmacology Drug Therapy.* 2019;17(1):53–56. doi: 10.7816/RCF17153-56 EDN: UQEVKA
15. Medik VA, Tokmachev MS, Fishman BB. *Statistics in Medicine and Biology.* Vol 1. Moscow: Meditsina; 2000. 412 p. (In Russ.) EDN: YLMAUP
16. Stenzel-Poore MP, Stevens SL, King JS, Simon RP. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes. *Stroke.* 2007;38(S2):680–685. doi: 10.1161/01.STR.0000251444.56487.4c EDN: MEDDLB
17. Samoylov AS, Ushakov IB, Sapetsky AO, et al. Prospects for the use of artificial hibernation in the medicine of extreme situations. *Medicine of Extreme Situations.* 2017;59(1):78–88. EDN: YHCZDX
18. Akhundov RA. Hypoxia: strategy of pharmacological regulation. *Biomedicine.* 2003;(1):12–17.
19. Evseev AV, Surmenyov DV, Belenky EA, et al. Influence of redox-active metal complexes on hypoxia markers in blood plasma. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2020;19(1):12–20. EDN: QEYCBW
20. Chistyakov VV, Handel LY. Mechanism of mitochondrial respiratory chain inhibition by zinc ions. *Biochemistry.* 1968;33(6):1200–1209. (In Russ.)
21. Sosin DV, Evseev AV, Pravdivtsev VA, Evseeva MA. Inhibition of mitochondrion respiratory activity as a possible mechanism of the antihypoxant protective effect. *Journal of New Medical Technologies.* 2012;19(4):47–51. EDN: PJTFWJ
22. Rybnikova E, Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front Neurosci.* 2015;9:388. doi: 10.3389/fnins.2015.00388 EDN: VAKNGJ
23. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science.* 1988;242(4884):1412–1415. doi: 10.1126/science.2849206 EDN: IDZKCB

AUTHORS INFO

***Oleg A. Mosin**, graduate student;
Smolensk State Medical University;
address: 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia;
ORCID: 0009-0001-4427-6194; eLibrary SPIN: 3551-2205;
e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Albert E. Belenky, applicant;
ORCID: 0000-0003-3014-8738; eLibrary SPIN: 9333-8230;
e-mail: belenky1967@yandex.ru

Dmitry V. Stepanov, Senior Lecturer;
ORCID: 0000-0003-2383-4166; eLibrary SPIN: 3331-1682;
e-mail: step1751@mail.ru

Andrey V. Evseev, Dr. Sci. (Physiology, Pharmacology), Professor;
ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712;
e-mail: hypoxia@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

***Олег Алексеевич Мосин**, аспирант;
Смоленский государственный медицинский университет;
адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;
ORCID: 0009-0001-4427-6194; eLibrary SPIN: 3551-2205;
e-mail: oleg2000mosin@yandex.ru

Альберт Эдуардович Беленький, соискатель;
ORCID: 0000-0003-3014-8738; eLibrary SPIN: 9333-8230;
e-mail: belenky1967@yandex.ru

Дмитрий Владимирович Степанов, старший преподаватель;
ORCID: 0000-0003-2383-4166; eLibrary SPIN: 3331-1682;
e-mail: step1751@mail.ru

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7296-8502; eLibrary SPIN: 9095-8712;
e-mail: hypoxia@yandex.ru.

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn679872>

EDN: QQDEBN

Hippocampal Metabolism of Biogenic Metals and Selenium in Patients With Chronic Manganese Intoxication

Dmitry I. Klimenko^{1,2}, Ekaterina O. Demidova¹, Pavel N. Varioshkin¹, Mikhail E. Shemaev¹, Nina Yu. Grigorieva¹, Natalia A. Belyakova¹, Inessa V. Karpova^{2,3}, Natalia V. Lapina¹

¹ Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The stability of trace element composition within the organism is crucial for maintaining the vital biochemical and biophysical processes. The severity of diseases associated with heavy metal accumulation is largely attributable to the irreversibility of this process and the persistent disturbances in metabolic systems. Therefore, investigating the imbalance of biogenic elements in patients with chronic heavy metal intoxication is highly relevant.

AIM: The work aimed to determine the variations in the levels of biogenic metals and selenium with chronic manganese chloride intoxication.

METHODS: The experiments were conducted on 12 male white outbred rats weighing 180–220 g. The experimental group ($n = 6$) received a 0.2% manganese chloride solution via automatic dispensers for 3 months, and the control group ($n = 6$) was given tap water. The concentrations of manganese, copper, zinc, selenium, calcium, iron, and magnesium were measured in the left and right hippocampi using atomic emission spectroscopy with PerkinElmer Optima 7000 DV ICP-OES Spectrometer (USA).

RESULTS: Based on the hippocampal content, the analyzed biogenic elements were arranged in the ascending order of concentration as follows: $[Mn] < [Cu] < [Zn] = [Se] < [Mg] < [Fe] < [Ca]$. No evidence of asymmetry was observed in the levels of these metals and selenium across any of the animal groups. In rats that received the manganese solution, the hippocampal levels of manganese were more than twice as high compared to the control group ($p < 0.01$). In the experimental group, the copper concentrations were found to be significantly higher ($p < 0.01$), whereas the selenium levels were lower ($p < 0.01$) compared to the control group. These effects demonstrated a bilateral pattern, affecting both the left and right hippocampi. The levels of iron, zinc, calcium, and magnesium remained unchanged.

CONCLUSION: It can be hypothesized that the observed variations in biogenic elements may be responsible for the impairment of enzymatic systems, which include manganese, copper, and selenium.

Keywords: hippocampus; copper; manganese; selenium; manganese intoxication; biogenic metals.

For citation

Klimenko DI, Demidova EO, Varioshkin PN, Shemaev ME, Grigorieva NYu, Belyakova NA, Karpova IV, Lapina NV. Hippocampal Metabolism of Biogenic Metals and Selenium in Patients With Chronic Manganese Intoxication. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):81–86. DOI: 10.17816/phbn679872
EDN: QQDEBN

Received: 19.05.2025

Accepted: 24.06.2025

Published: 04.07.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn679872>

EDN: QQDEBN

Об особенностях обмена биогенных металлов и селена в гиппокампе при хроническом отравлении марганцем

Д.И. Клименко^{1,2}, Е.О. Демидова¹, П.Н. Вариошкин¹, М.Е. Шемаев¹, Н.Ю. Григорьева¹,
Н.А. Белякова¹, И.В. Карпова^{2,3}, Н.В. Лапина¹

¹ Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Постоянство микроэлементного состава в организме крайне важно для поддержания биохимических и биофизических процессов жизнедеятельности. Тяжесть заболеваний, связанных с накоплением тяжелых металлов в организме, обусловлена необратимостью данного процесса и стойкостью нарушений работы метаболических систем. Таким образом, представляется актуальным изучение изменения баланса биогенных элементов при хроническом отравлении тяжелыми металлами.

Цель — определить изменение содержания биогенных металлов и селена при хроническом отравлении хлоридом марганца.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 12 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Крысы опытной группы ($n=6$) в течение 3 мес. получали в автопоилках 0,2% раствор хлорида марганца, крысы контрольной группы ($n=6$) — водопроводную воду. В левом и правом гиппокампе методом атомно-эмиссионной спектроскопии определяли содержание марганца, меди, цинка, селена, кальция, железа и магния с использованием анализатора Optima 7000 DV ICP-OES, (PerkinElmer, США).

Результаты. По содержанию в гиппокампе исследованные биогенные элементы располагались в следующем порядке (по возрастанию концентраций): $[Mn] < [Cu] < [Zn] = [Se] < [Mg] < [Fe] < [Ca]$. Асимметрии по уровню исследованных металлов и селена ни у одной из групп животных выявлено не было. У крыс, потреблявших раствор марганца, его содержание в гиппокампе более чем в 2 раза превышало данный показатель у животных контрольной группы ($p < 0,01$). При этом у крыс экспериментальной группы, по сравнению с контрольной, концентрация меди была значимо выше ($p < 0,01$), а селена — ниже ($p < 0,01$). Указанные эффекты проявлялись билатерально — как в левом, так и в правом гиппокампе. Содержание железа, цинка, кальция и магния не изменялось.

Заключение. Можно предположить, что обнаруженные нами изменения биогенных элементов может быть причиной нарушения ферментативных систем, в которые, помимо марганца, включены, медь и селен.

Ключевые слова: гиппокамп; медь; марганец; селен; марганцевая интоксикация; биогенные металлы.

Как цитировать

Клименко Д.И., Демидова Е.О., Вариошкин П.Н., Шемаев М.Е., Григорьева Н.Ю., Белякова Н.А., Карпова И.В., Лапина Н.В. Об особенностях обмена биогенных металлов и селена в гиппокампе при хроническом отравлении марганцем // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 81–86. DOI: 10.17816/phbn679872 EDN: QQDEBN

BACKGROUND

The stability of trace element composition within the organism is crucial for maintaining the vital biochemical and biophysical processes [1]. In clinical medicine, there are diseases associated with the accumulation of heavy metals in the body and their incorporation [2, 3]. In morbidity structure, heavy metal poisoning predominantly falls under the occupational disease category and is characterized by persistent impairments involving various organs and systems.

Manganese intoxication holds a special place among heavy metal-related diseases, as chronic poisoning clinically mimics the neurodegenerative disorder of Parkinson disease (PD) [4]. The common clinical features of manganese intoxication and PD include neurological and psychiatric disturbances [4, 5]. Cognitive impairments are observed in some patients with PD, similar to those in patients with manganese intoxication [4, 6]. The hippocampus, as the central component of the limbic system, is considered responsible for memory function in the brain [7]. Researchers note that biogenic metals essential for biochemical processes underlying cognitive abilities are required to maintain physiological memory function [7]. Therefore, studying the content of biogenic elements in hippocampal tissue will enhance understanding of biochemical changes observed in chronic manganese intoxication and clarify potential links between clinical manifestations of this pathological condition and alterations in biogenic metals and selenium.

The aim of this study was to determine the variations in the levels of biogenic metals and selenium in chronic manganese chloride intoxication.

METHODS

The experiments included 12 white outbred male rats weighing 180–220 g. All animals were obtained from the Rappolovo breeding colony (Leningrad Region, Russia). The rats were housed under standard conditions with *ad libitum* access to food and water¹.

To model chronic manganese poisoning, we adapted a protocol of chronic semi-forced intake of excessive manganese via drinking water [8].

Prior to the experiments, all animals were randomly divided into two groups: group 1, control group ($n = 6$) receiving tap water via automatic dispensers, and group 2, experimental group ($n = 6$) receiving water supplemented with manganese chloride. Manganese chloride solution was prepared by adding manganese(II) chloride tetrahydrate ($\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, Lenreaktiv, Russia) to tap water to a final concentration of 0.2% [8]. All animals consumed water *ad libitum* for

3 months. This deviation from the original 10-month exposure protocol [8] was based on recommendations permitting the reduction of factor exposure duration to 3 months in chronic experiments on biological subjects [9].

After three months, the rats were decapitated, and the hippocampi were dissected from both cerebral hemispheres and weighed with an accuracy of 1 mg. Collected samples were digested with nitric acid in a high-frequency demineralizer at 190 °C and a power of 800–1100 W. The resulting mineralizate was dissolved in water and analyzed for manganese, copper, zinc, selenium, magnesium, iron, and calcium content using atomic emission spectroscopy with Optima 7000 DV ICP-OES Spectrometer (PerkinElmer, USA). Quality control and analytical validity were ensured using certified reference materials (State Standard Sample 6077-91). The analysis yielded metal concentration values in the hippocampi ($\mu\text{g/g}$).

Data analysis was performed using GraphPad Prism 6.0 statistical software (GraphPad Software, USA). Nonparametric statistical methods were applied for small sample sizes. The Wilcoxon signed-rank test was used for paired comparisons of right and left hippocampal parameters within each group, whereas the Mann–Whitney U test was employed for intergroup comparisons. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Sample features are presented as medians (Me) with interquartile ranges [Q_1 ; Q_3].

RESULTS

The concentrations of biogenic metals and selenium in rats from the control group (CG) and experimental group (EG) are presented in Table 1 and Figure 1.

Analysis of biogenic element content in rat hippocampi revealed that manganese was the least abundant. Copper content exceeded this value by one order of magnitude; zinc and selenium—by two orders of magnitude; and calcium, magnesium, and iron—by three orders of magnitude (Table 1). No significant differences in element content were found between the left and right hippocampi.

The study demonstrated that experimental exposure resulted in more than a 2-fold increase in manganese content in the rat hippocampi ($p < 0.01$; Table 1, Fig. 1, *a*).

Despite manganese's lowest concentration compared to other elements, this trace element significantly contributes to biogenic element metabolism by influencing copper and selenium levels.

Copper concentration in the left and right hippocampi of the EG rats was statistically significantly higher than the in the CG animals ($p < 0.01$, Fig. 1, *b*). As previously noted, no interhemispheric differences in this parameter were observed in either group.

The rats chronically receiving manganese chloride in drinking water showed significantly lower selenium content compared to the CG animals. These differences were observed in both right and left hippocampi ($p < 0.01$), with no interhemispheric differences (Fig. 1, *c*).

¹ GOST 33216-2014. *Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Species-Specific Provisions for Laboratory Rodents and Rabbits*, dated July 1, 2016; GOST 33215-2014 *Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Environment, Housing and Management*, dated July 1, 2016.

Table 1. Variations in the hippocampal levels of biogenic metals and selenium (µg/g) in rats following chronic exposure to manganese chloride solution

Elements	Rats			
	receiving potable tap water (control group)		receiving manganese chloride (experimental group)	
	hippocampus		hippocampus	
	left	right	left	right
Manganese	0.19 [0.17; 0.21]	0.19 [0.17; 0.21]	0.44** [0.42; 0.47]	0.45** [0.42; 0.49]
Copper	4.47 [4.12; 4.54]	4.32 [4.02; 4.62]	6.30** [6.00; 7.18]	6.47** [5.86; 7.25]
Zinc	30.8 [30.2; 35.4]	31.6 [30.2; 34.6]	31.7 [25.8; 37.3]	28.8 [24.5; 36.6]
Selenium	32.6 [32.0; 33.2]	32.4 [32.1; 33.3]	29.1** [24.7; 29.7]	29.6** [25.6; 30.2]
Magnesium	131.7 [124.7; 150.5]	127.2 [122.4; 135.3]	122.2 [101.5; 134.2]	118.0 [99.5; 135.9]
Iron	192.5 [185.6; 198.4]	189.1 [184.4; 197.7]	185.3 [137.4; 190.9]	177.2 [136.1; 190.5]
Calcium	444.9 [394.8; 495.0]	447.7 [390.0; 475.4]	465.7 [398.6; 484.7]	467.9 [396.8; 484.0]

Note. The data are presented as medians (*Me*) and interquartile ranges [*Q*₁; *Q*₃]. ** *p* < 0.01, statistically significant differences from the concentration of this element recorded in rats of the control group on the corresponding side of the brain (according to the Mann–Whitney criterion).

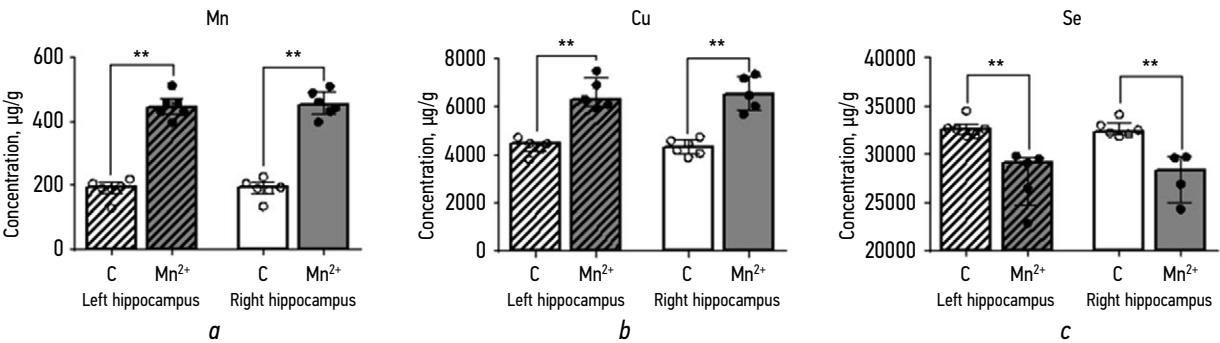


Fig. 1. Variations in the hippocampal levels of manganese (Mn), copper (Cu), and selenium (Se) (µg/g) in rats following chronic exposure to manganese chloride solution. The data are expressed as medians (bar heights) and quartile intervals (strokes). The light bars and dots correspond to the hippocampal levels of trace elements in control rats (C), and the dark bars and dots correspond to the levels measured in rats treated with manganese chloride solution (Mn²⁺). The shaded bars represent the values obtained for the left hippocampus, whereas the plain bars depict the values obtained for the right hippocampus. ** statistically significant differences, *p* < 0.01 (Mann–Whitney test).

Hippocampal concentrations of iron, zinc, calcium, and magnesium showed no significant differences between the CG and EG rats (Table 1).

Thus, chronic manganese exposure alters trace element composition, manifesting as increased copper concentration and decreased selenium levels.

DISCUSSION

We found no interhemispheric differences in the content of all studied elements, with all detected changes equally manifested in both hippocampi. However, previous studies

have shown that bilateral intranasal administration of the polypeptide (oxytocin) to mice increases its concentration exclusively in the left hippocampus [10]. It can be assumed that metals and selenium, due to their small size, freely cross brain barriers.

The mechanisms of negative impact of elevated manganese on brain function remain a subject of extensive research [11]. The potential oxidation of Mn²⁺ to Mn³⁺ in the mitochondrial matrix promotes the formation of a strong pro-oxidant species, leading to inhibition of oxidative phosphorylation and increased production of reactive oxygen species [11]. Manganese exhibits selective tropism for the brain's

cholinergic system [12]. It is hypothesized that mental impairments in Parkinson disease arise from degeneration of cholinergic fibers in the hippocampus [13]. Literature also describes more pronounced cholinergic changes in the hippocampus of highly stress-sensitive rats [14].

These data suggest that the hippocampus is particularly vulnerable to damage by reactive oxygen species, leading to alterations in the cellular antioxidant system, specifically in the concentrations of glutathione disulfide, glutathione peroxidase, and glutathione reductase—enzymes that contain selenium [15, 16]. Manganese intoxication-induced changes in the cellular antioxidant system may contribute to mediated neuroinflammation [17]. Our study demonstrated that chronic manganese intoxication reduces selenium levels in the hippocampus, a key component of the cellular antioxidant system. However, the mechanism of selenium elimination from hippocampal tissue remains unclear.

The observed increase in copper levels has not been previously described in the literature. However, excess copper is known to promote neuronal apoptosis in the hippocampus and may potentially contribute to dopaminergic neurodegenerative disorders [18, 19]. Elevated copper levels during chronic manganese exposure may result from altered blood-brain barrier function, manifesting as increased permeability to copper-transporting proteins. However, this hypothesis requires direct experimental validation.

CONCLUSION

1. Chronic consumption of manganese chloride leads to increased copper concentrations in hippocampal tissue.

2. Chronic consumption of manganese chloride is associated with decreased selenium levels.

Thus, it can be hypothesized that manganese poisoning-induced alterations in biogenic elements may disrupt not only enzymatic systems directly associated with manganese but also those involving copper and selenium.

REFERENCES | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kanzhigalina ZK, Kasenova RK, Oradova ASH. Biological role and importance of trace elements in human life. *Bull KazNMU*. 2013;5(2):88–91.
2. Kozlova NM, Gvak KV, Gadzhibalaeva LS. Wilson's disease. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;104(5):125–129. EDN: OJCPJZ
3. Krasnopeva IYu. Mercury intoxication. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2005;57(7):104–108. EDN: JRGYXZ
4. Konstantinova TN, Lakhman OL, Katamanova EV, et al. Clinical cases of occupational chronic manganese intoxication. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2009;(1):27–31. EDN: KMKUED
5. Nodel MR, Yakhno NN. Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(2):3–8. (In Russ.) EDN: LAAYWH

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. D.I. Klimenko, E.O. Demidova, P.N. Varioshkin, M.E. Shemaev, N.Yu. Grigorieva: writing—original draft, data analysis; N.A. Belyakova, I.V. Karpova, N.V. Lapina: writing—review & editing, conceptualization. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethical review. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (Minutes No. 2/23 dated June 15, 2023).

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. Data generated in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.И. Клименко, Е.О. Демидова, П.Н. Вариошкин, М.Е. Шемаев, Н.Ю. Григорьева — написание статьи, анализ данных; Н.А. Белякова, И.В. Карпова, Н.В. Лапина — редактирование статьи, разработка общей концепции. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ», протокол №2/23 от 15.06.20023 г.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

6. Zakharov VV, Yaroslavl'tseva NV, Yakhno NN. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurological Journal*. 2003;8(2):11–16. (In Russ.)
7. Vinogradova OS. *Hippocampus and Memory*. Moscow: Nauka; 1975. 333 p. (In Russ.)
8. Kucher EO, Shevchuk MK, Petrov AN, et al. Experimental modeling of alimentary manganese parkinsonism. *Toxicological Review*. 2005;(4). (In Russ.)
9. Bunyatyan ND, Vasilyev AN, Verstakova OL, et al. editors. *Guidelines for preclinical studies of medicinal products*. Vol. 1. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p.
10. Karpova IV, Litvinova MV, Tissen IYu, et al. Lateral characteristics of oxytocin distribution in the mouse brain following intranasal peptide administration. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2024;15(4):347–354. doi: 10.17816/phbn636982 EDN: MPLRRT

11. Martinez-Finley EJ, et al. Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:65–75. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.032 EDN: RGZQMX
12. Finkelstein Y, Milatovic D, Aschner M. Modulation of cholinergic systems by manganese. *Neurotoxicology.* 2007;28(5):1003–1014. doi: 10.1016/j.neuro.2007.08.006
13. Liu AKL, Chau TW, Lim EJ, et al. Hippocampal CA2 Lewy pathology is associated with cholinergic degeneration in Parkinson's disease with cognitive decline. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):61. doi: 10.1186/s40478-019-0717-3 EDN: WXBINU
14. McCarty R, Kopin IJ. Sympatho-adrenal medullary activity and behavior during exposure to footshock stress: a comparison of seven rat strains. *Physiol Behav.* 1978;21(4):567–572. doi: 10.1016/0031-9384(78)90132-4
15. Maddirala Y, Tobwala S, Ercal N. N-acetylcysteineamide protects against manganese-induced toxicity in SHSY5Y cell line. *Brain Res.* 2015;1608:157–166. doi: 10.1016/j.brainres.2015.02.006
16. Yang X, et al. Mn Inhibits GSH Synthesis via downregulation of neuronal EAAC1 and astrocytic XCT to cause oxidative damage in the striatum of mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:4235695. doi: 10.1155/2018/4235695
17. Popichak KA, et al. Glial-neuronal signaling mechanisms underlying the neuroinflammatory effects of manganese. *J Neuro inflammation.* 2018;15(1):324. doi: 10.1186/s12974-018-1349-4 EDN: GYSEWB
18. Pyatha S, Kim H, Lee D, Kim K. Association between heavy metal exposure and parkinson's disease: a review of the mechanisms related to oxidative stress. *Antioxidants.* 2022;11(12):2467. doi: 10.3390/antiox11122467 EDN: IVWJHJ
19. Zhang Y, Zhou Q, Lu L, et al. Copper induces cognitive impairment in mice via modulation of cuproptosis and CREB Signaling. *Nutrients.* 2023;15(4):972. doi: 10.3390/nu15040972 EDN: FOEVHU

AUTHORS INFO

***Dmitry I. Klimenko**, laboratory assistant-researcher; Golikov Research Center of Toxicology; address: 1, Bekhtereva st., Saint Petersburg, 192019, Russia; ORCID: 0009-0007-8168-7228; eLibrary SPIN: 8481-4489; e-mail: dima.klimenko999@mail.ru

Ekaterina O. Demidova, Researcher; ORCID: 0009-0003-0820-8471; eLibrary SPIN: 1618-1510; e-mail: bedskaya.667@yandex.com

Pavel N. Varioshkin, postgraduate student; ORCID: 0009-0000-3863-3602; eLibrary SPIN: 6563-9541; e-mail: zonner17@list.ru

Mikhail E. Shemaev, Junior Researcher; ORCID: 0000-0001-6062-04374; eLibrary SPIN: 6612-3721; e-mail: shemaevm@mail.ru

Nina Yu. Grigorieva, Junior Researcher; e-mail: ninela-angel@mail.ru

Natalia A. Belyakova, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-0838-8391; eLibrary SPIN: 2760-2912; e-mail: bna3316@mail.ru

Inessa V. Karpova, Dr. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Natalia V. Lapina, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-3418-1095; eLibrary SPIN: 4385-8991; e-mail: lapina2005@inbox.ru

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Иванович Клименко**, лаборант-исследователь; ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России; адрес: Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1, ORCID: 0009-0007-8168-7228, eLibrary SPIN: 8481-4489, e-mail: dima.klimenko999@mail.ru

Екатерина Олеговна Демидова, научный сотрудник; ORCID: 0009-0003-0820-8471; eLibrary SPIN: 1618-1510; e-mail: bedskaya.667@yandex.com

Павел Николаевич Вариошкин, аспирант; ORCID: 0009-0000-3863-3602; eLibrary SPIN: 6563-9541; e-mail: zonner17@list.ru

Михаил Евгеньевич Шемаев, младший научный сотрудник; ORCID: 0000-0001-6062-0437; eLibrary SPIN: 6612-3721; e-mail: shemaevm@mail.ru

Нина Юрьевна Григорьева, младший научный сотрудник; e-mail: ninela-angel@mail.ru

Наталья Александровна Белякова, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-0838-8391; eLibrary SPIN: 2760-2912; e-mail: bna3316@mail.ru

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук; ORCID: 0000-0001-8725-8095; eLibrary SPIN: 9874-4082; e-mail: inessa.karpova@gmail.com

Наталья Вадимовна Лапина, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-3418-1095; eLibrary SPIN: 4385-8991; e-mail: lapina2005@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678211>

EDN: JWFMFN

Риски гипогликемической фармакотерапии у пожилых пациентов с неврологическими и психическими нарушениями

В.Е. Новиков, К.Д. Загнет, Е.В. Пожилова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

АННОТАЦИЯ

Сахарный диабет 2 типа широко распространен среди людей пожилого и старческого возраста. Примерно каждый пятый человек старше 65 лет страдает сахарным диабетом 2 типа и столько же имеют недиагностированный сахарный диабет 2 типа. Приведенные данные обоснованно позволяют считать это заболевание возраст-ассоциированным. Следует отметить, что сахарный диабет 2 типа в гериатрической практике нередко протекает на фоне неврологических и психических нарушений у пациентов.

По результатам анализа научных исследований отечественных и зарубежных авторов за последних 5 лет представлено описание и обсуждение возможных рисков фармакотерапии сахарного диабета 2 типа различными группами сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими и психическими нарушениями. Приведены фармакодинамические показатели основных представителей гипогликемических средств, позволяющие оценить безопасность их применения у гериатрических пациентов. Изложены требования и принципы гипогликемической фармакотерапии у пожилых пациентов, позволяющие снизить риски нежелательных реакций. Для пациентов пожилого и старческого возраста с нарушениями функции ЦНС при лечении сахарного диабета 2 типа гипогликемическим препаратом с наименьшими рисками развития нежелательных реакций является метформин. Имеются перспективы применения современных групп сахароснижающих препаратов, таких как инкретиномиметики и глифлозины. Производные сульфонилмочевины, глитазоны и глиниды не показаны пожилым людям.

Ключевые слова: гипогликемические средства; сахарный диабет 2 типа; гериатрический пациент; нежелательная лекарственная реакция.

Как цитировать

Новиков В.Е., Загнет К.Д., Пожилова Е.В. Риски гипогликемической фармакотерапии у пожилых пациентов с неврологическими и психическими нарушениями // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 87–98. DOI: 10.17816/phbn678211 EDN: JWFMFN

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678211>

EDN: JWFMFN

Risks Associated With Hypoglycemic Pharmacotherapy in Elderly Patients With Neurological and Psychiatric Disorders

Vasiliy E. Novikov, Ksenia D. Zagnet, Elena V. Pozhilova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is characterized by its high prevalence among the elderly and senile populations. It is estimated that approximately one in five individuals aged 65 or more live with diagnosed or undiagnosed type 2 diabetes mellitus. These estimates support the reasonable hypothesis that the disease is associated with advanced age. Of particular relevance is the observation that type 2 diabetes mellitus in geriatric practice often co-occurs with neurological and psychiatric disorders. A comprehensive analysis of the scientific studies published over the past 5 years by Russian and international authors offers a detailed description and discussion of the potential risks associated with hypoglycemic pharmacotherapy for type 2 diabetes mellitus in elderly and senile patients with neurological and psychiatric disorders. This study provides an overview of the pharmacodynamic characteristics of the main classes of hypoglycemic agents, thereby facilitating an assessment of their safety in geriatric populations. The following discussion addresses the requirements and principles of hypoglycemic pharmacotherapy in elderly patients, with the aim of reducing the risks of adverse reactions. Metformin has been identified as the hypoglycemic agent with the lowest risk of adverse reactions for elderly and senile patients with impaired central nervous system function who are treated for type 2 diabetes mellitus. Novel groups of antidiabetic medications, such as incretin mimetics and gliflozines, have emerged as promising candidates for treatment. Sulfonylureas, glitazones, and glinides are not recommended for elderly individuals.

Keywords: hypoglycemic agents; type 2 diabetes mellitus; geriatric patient; adverse drug reaction.

To cite this article

Novikov VE, Zagnet KD, Pozhilova EV. Risks Associated With Hypoglycemic Pharmacotherapy in Elderly Patients With Neurological and Psychiatric Disorders. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):87–98. DOI: 10.17816/phbn678211 EDN: JWFMFN

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) широко распространен среди людей пожилого и старческого возраста. Примерно каждый пятый человек старше 65 лет страдает СД 2 и столько же имеют недиагностированный СД 2 [1]. Приведенные данные обоснованно позволяют считать это заболевание связанным с возрастом [2]. Следует отметить, что СД 2 в гериатрической практике нередко протекает на фоне неврологических и психических нарушений у пациентов.

У людей пожилого и старческого возраста часто регистрируются значимые возрастные изменения в функционировании центральной нервной системы (ЦНС) и эти изменения могут усугубляться под воздействием гипогликемических средств, что безусловно отражается на течении СД 2 и проведении эффективной фармакотерапии заболевания. К тому же с возрастом у больных СД 2 людей повышается частота коморбидной патологии, включая нарушение функции ЦНС, и соответственно увеличивается количество принимаемых пациентами лекарств. Из-за когнитивных нарушений и физических ограничений приверженность гериатрических пациентов гипогликемической фармакотерапии требует особого внимания [3]. А выбор средств фармакотерапии СД 2 у таких пациентов представляется непростой задачей, требующей пристального изучения не только эффективности, но и безопасности сахароснижающих препаратов (ССП) [4]. Однако большинство крупных рандомизированных контролируемых исследований, изучавших эффективность и безопасность гипогликемических средств при СД 2, не включало лиц старше 75 лет и не учитывало особенности функционального состояния организма и возрастные изменения в функционировании ЦНС пациентов пожилого и старческого возраста [5].

Гериатрические пациенты с диабетом представляют собой сложную и неоднородную популяцию. У них часто наблюдаются астения, когнитивные расстройства и нейродегенеративные нарушения, другие сопутствующие заболевания, что требует индивидуализации гипогликемической фармакотерапии, направленной, с одной стороны, на компенсацию углеводного обмена, с другой стороны, на минимизацию гипогликемических осложнений и неблагоприятных лекарственных реакций [3, 5]. Рациональный выбор гипогликемических средств с учетом их фармакодинамики, функционального состояния ЦНС и возможных рисков позволит увеличить эффективность и безопасность сахароснижающей фармакотерапии у такой категории пациентов.

Цель работы — оценка рисков фармакотерапии СД 2 у гериатрических пациентов с неврологическими и психическими нарушениями и пути их предупреждения.

ВОЗРАСТНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

С возрастом формируются функциональные и структурные изменения в различных органах и системах. Не является исключением и ЦНС. Возможны 2 основные причины возрастных функциональных изменений в ЦНС: снижение активности нервных клеток и нейромедиаторов и нарушение мозговой гемодинамики. У лиц старческого возраста к физиологическим возрастным изменениям очень часто присоединяются нарушения, связанные с коморбидными заболеваниями [6, 7]. Их клинические проявления весьма разнообразны. Все эти изменения необходимо учитывать при выборе гипогликемической фармакотерапии.

Возрастные (старческие) изменения начинают развиваться в ЦНС после 65 лет. Их наличие проявляется уменьшением количества нервных клеток, снижением мозгового кровотока. Однако само по себе уменьшение количества нейронов в мозге не выступает тормозным фактором в обеспечении функциональной деятельности ЦНС. Более значимый фактор — снижение функциональных связей между нейронами, которые осуществляются благодаря высвобождению в синапсы нейромедиаторов, взаимодействующих со специфическими рецепторами. В старческом возрасте в некоторых структурах мозга отмечено снижение содержания норадреналина, дофамина, 5-гидрокситриптамина, серотонина и др. Такие изменения в продукции нейротрансмиттеров свидетельствуют о снижении межклеточной нейрональной коммуникации в ЦНС.

Наряду с нейромедиаторными изменениями с возрастом отмечаются нарушения нейрометаболических процессов в ЦНС, причиной которых выступают микроциркуляторные расстройства, обусловленные эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическими изменениями в цереброваскулярной системе [8–10]. Нарушение микроциркуляции в сосудах мозга (состояние ишемии) ведет к гипоксическим изменениям в клеточных структурах и формированию патологических реакций ишемических каскадов [11–14]. На таком фоне ишемических нарушений нередко развиваются инфаркты мозга.

Нейромедиаторные и нейрометаболические изменения в совокупности и приводят к развитию возрастных (сенильных) нарушений в функционировании ЦНС. Эти нарушения проявляются снижением памяти, развитием старческой деменции, замедлением скорости реакций, снижением переносимости обычных нагрузок. Старческая деменция встречается у 5–15% людей старше 65 лет. В связи с этим при лечении гериатрических пациентов с СД 2 очень важно использовать препараты, которые не снижают мозговой кровоток, не нарушают метаболические и медиаторные процессы в ЦНС [15].

ФАРМАКОДИНАМИКА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Бигуаниды

Из этой группы препаратов в реальной клинической практике чаще других применяется метформин. Он является препаратом первой линии при СД 2 у лиц пожилого возраста, особенно с избыточной массой тела и выраженной гипергликемией натощак [16]. Сведения об эффективности и безопасности метформина у этой категории пациентов основаны преимущественно на результатах ретроспективных исследований [5].

Сахароснижающий эффект метформина состоит в снижении как базального, так и постпрандиального значений гликемии [17]. Происходит это за счет подавления избыточной продукции глюкозы печенью (угнетение глюконеогенеза), повышения чувствительности тканей к инсулину и увеличения захвата клетками глюкозы из крови на фоне снижения синтеза жирных кислот и триглицеридов, а также усиления β -окисления жирных кислот. Метформин не стимулирует секрецию эндогенного инсулина, поэтому он не вызывает ни гипогликемию, ни гиперинсулинемию [5].

Метформин не рекомендуют назначать пациентам со старческой астенией и выраженным дефицитом массы тела, так как он может вызывать у них дальнейшую потерю веса. Препарат противопоказан пациентам с прогрессирующей почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV стадии и острым коронарным синдромом. Его следует с осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью [5]. Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции (НЛР) метформина — желудочно-кишечные расстройства (метеоризм, анорексия, рвота, тошнота, дискомфорт в животе и диарея), которые возникают у 20% пациентов и способствуют мальнутриции. При длительном применении метформина до 30% пациентов испытывают дефицит витамина B_{12} , который сопряжен с развитием или усугублением нейropsychических расстройств и пернициозной анемии [18].

С целью предотвращения НЛР не следует назначать пожилым людям метформин в высоких дозах — более 1000 мг/сут. Повышение риска НЛР может отмечаться на фоне снижения почечной функции, так как метформин выводится преимущественно почками. Наиболее типичной НЛР в данном случае является умеренный лактатацидоз, обусловленный стимуляцией анаэробного гликолиза. Метформин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины повышает риск развития гипогликемии, что требует корректировки дозировок. Риск гипогликемии может повышаться на фоне лекарственных взаимодействий

метформина с препаратами других фармакологических групп, например, с ацетилсалициловой кислотой, бромкриптином, антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам), циннаризином и рядом других [19].

Производные сульфонилмочевины (ПСМ)

ПСМ повышают секрецию эндогенного инсулина β -клетками островкового аппарата поджелудочной железы за счет взаимодействия с SUR1 рецепторами (рецепторы сульфонилмочевины — мембранные белки, которые являются молекулярными мишенями производных сульфонилмочевины) в стенках АТФ-зависимых калиевых каналов (K^{+}_{ATP}) β -клеток поджелудочной железы [20]. В результате K^{+}_{ATP} блокируются, и мембраны β -клеток приходят в состояние деполяризации, происходит открытие потенциалзависимых Ca^{2+} каналов, по которым ионы Ca^{2+} входят в цитоплазму клеток, что обеспечивает выброс инсулина [16].

ПСМ в сравнении с другими группами ССП характеризуются максимальным риском развития гипогликемии у пожилых. Риск гипогликемии возрастает у лиц с почечной недостаточностью, больных с недостаточным питанием, при применении ПСМ в комбинации с препаратами, повышающими чувствительность периферических тканей к инсулину. Причем риск гипогликемии, индуцированной глибенкламидом, превышает таковой для ПСМ с коротким периодом полувыведения — гликлазида или глипизида [5]. ПСМ могут способствовать повышению риска переломов костей, а также оказывать влияние на когнитивные функции, так как могут провоцировать или усугублять течение деменции. Еще одним нежелательным эффектом ПСМ является увеличение массы тела. Наиболее частым противопоказанием к применению препаратов этой группы у пожилых пациентов является почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации 30–50 мл/мин).

Особого внимания заслуживают возможные НЛР препаратов этой группы со стороны сердечно-сосудистой системы пожилых пациентов. Из-за недостаточно селективного взаимодействия с калиевыми каналами β -клеток ПСМ могут блокировать K^{+}_{ATP} каналы кардиомиоцитов и ангиомиоцитов, что отражается на функции сердечно-сосудистой системы, усугубляет течение ХСН. В связи с этим пациентам с сопутствующей ХСН ишемической болезнью сердца их следует применять с осторожностью [17].

В гериатрической практике следует избегать назначения ПСМ в качестве монотерапии первой или второй линии, или дополнительной терапии, за исключением случаев, когда существуют значимые препятствия для использования других лекарственных средств. При необходимости назначения ПСМ следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия (например, глипизид). Препараты длительного действия (глибенкламид) лицам старше 60 лет назначать не рекомендуется [21]. ПСМ связываются с белками плазмы крови, поэтому могут вступать в фармакокинетические взаимодействия с нестероидными

противовоспалительными препаратами, антикоагулянтами. При длительном применении формируется резистентность к препаратам данной группы.

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Препараты этой группы (пиоглитазон и росиглитазон) обладают достаточно выраженной способностью увеличивать чувствительность тканей к эндогенному инсулину. Такое действие связано с селективной стимуляцией ядерных гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (гамма-PPAR). Препараты модулируют транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов в жировой, мышечной тканях и в печени. Они проявляют активность только при сохраненной инсулин-синтетической функции поджелудочной железы, понижают инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивают расход инсулинзависимой глюкозы, уменьшают выход глюкозы из печени, уменьшают уровень гликозилированного гемоглобина в крови.

Однако фармакодинамика тиазолидиндионов, в отличие от метформина, включает значительно большее количество НЛР, делающих их применение пациентами пожилого и старческого возраста нежелательным [5]. Это риск развития или усугубления течения ХСН и повышенный риск переломов конечностей в результате снижения минерализации костной ткани. Отмечаются случаи развития анемий [17]. На фоне приема глитазонов часто наблюдается задержка жидкости в организме, с чем связывают появление периферических отеков.

Меглитиниды (глиниды)

Данные препараты, так же как и ПСМ, стимулируют секрецию эндогенного инсулина, блокируя K_{ATP}^{+} каналы β -клеток поджелудочной железы. Характеризуются коротким периодом действия, что позволяет при условии их назначения перед приемом пищи достичь эффекта, близкого к тому, что развивается при использовании короткодействующих (прандиальных) инсулинов [5].

Риск гипогликемии при приеме меглитинидов (репаглинид, натеглинид¹) ниже, чем при приеме ПСМ. Однако этот риск может быть повышен, например, при совместном применении с антиагрегантом клопидогрелем. Установлено, что меглитиниды увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 30%, в том числе инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и гипогликемий, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Наиболее частые НЛР: головная боль, головокружение. Прием меглитинидов способствует увеличению массы тела. Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина 30 мл/мин), заболевание печени и совместное применение с гемфиброзилом.

В связи с отсутствием клинических исследований гериатрических пациентов репаглинид в настоящее время не рекомендуется для применения у лиц старше 75 лет. Необходимость частого приема глинидов (3–4 раза в день) ограничивает их использование и снижает комплаентность пациентов.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)

Агонисты ГПП-1 обладают достаточно выраженным гипогликемическим эффектом в популяции пациентов пожилого и старческого возраста. ГПП-1 — инкретиновый гормон, выделяемый в кишечнике в ответ на потребление пищи. Его высвобождение приводит к индуцированной глюкозой секреции инсулина и повышению секреции глюкагона. Пролонгация циркуляции ГПП-1 в организме приводит к увеличению длительности и интенсивности действия эндогенного инсулина.

Применение агонистов ГПП-1 в режиме монотерапии не сопровождается развитием гипогликемии у пожилых пациентов, но в режиме комбинированной терапии с другими ССП возникает риск гипогликемии [5]. У пациентов с СД 2, принимавших лираглутид в комбинации с метформином, гипогликемия была наименее вероятна по сравнению с другими комбинациями [22]. Для семаглутида продемонстрировано выраженное снижение артериального давления.

Агонисты ГПП-1 следует назначать пациентам с сопутствующим ожирением, и, наоборот, избегать их назначения хрупким и ослабленным пожилым людям, пациентам с саркопенией [2]. С возрастом увеличиваются риски выраженных желудочно-кишечных расстройств при приеме лираглутида. При парентеральном введении препаратов (только семаглутид выпускается в таблетках) возможно нарушение моторных функций, а также умеренное снижение когнитивных функций, что может оказать отрицательное влияние на способность пациента следовать врачебным рекомендациям по приему [18].

Метаанализ 11 исследований показал, что использование агонистов ГПП-1 является эффективным терапевтическим вариантом для защиты функции почек у пациентов с СД 2, особенно тех, у кого высокий риск или уже имеется диабетическая нефропатия [23]. Обсуждается возможность использования агонистов ГПП-1 совместно с метформином для улучшения эректильной функции при СД 2, для подтверждения полученных положительных эффектов на сосудистую систему необходимы рандомизированные клинические испытания [24].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4, глиптины)

Эти препараты обратимо ингибируют ДПП-4 путем образования стойкого ковалентного комплекса «фермент–ингибитор» с длительным периодом диссоциации.

¹ ЛС не зарегистрировано в РФ.

Обладают длительным действием, которое может сохраняться даже после выведения препарата из организма. Гипогликемический эффект глиптинов связан с действием на инкретиновую ось: они повышают уровень эндогенных инкретинов в 2–3 раза (ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотропный пептид), подавляя их энзиматическое расщепление путем ингибирования ДПП-4 [4].

Помимо инкретиновых гормонов физиологическими субстратами для ДПП-4 являются различные цитокины, факторы роста и нейропептиды, которые обладают регуляторным влиянием на работу многих органов и систем организма, включая нейроэндокринную систему [25]. В связи с этим долгосрочная безопасность ингибиторов ДПП-4 все еще остается предметом дискуссий [5]. В частности, беспокойство вызывает потенциальное повышение риска развития сердечной недостаточности, панкреатита и рака поджелудочной железы [25].

Ингибиторы ДПП-4 достаточно распространены для лечения пожилых пациентов с СД 2 из-за низкого риска развития гипогликемии в сравнении с ПСМ [21]. Важно отметить, что положительной характеристикой иДПП-4 является отсутствие необходимости титровать дозу. Режимы дозирования большинства препаратов не изменяются в зависимости возраста. Ингибиторы ДПП-4 могут уменьшать потерю мышечной массы и рассматриваются в качестве потенциальных средств лечения саркопении [26]. Большинство руководств в настоящее время рассматривают класс иДПП-4 в качестве препаратов первой линии в дополнение к терапии метформином при плохой его переносимости или в ситуации, когда высокий риск гипогликемии исключает использование ПСМ [22].

В нескольких клинических исследованиях были изучены безопасность и эффективность ингибиторов ДПП-4 в терапии пожилых лиц. Были доказаны их достаточно высокая эффективность и низкий риск гипогликемии при использовании в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, принимаемыми внутрь [18, 27]. За исключением линаглиптина, который практически не выводится через почки, для этих препаратов необходима коррекция дозы при почечной недостаточности. Были высказаны определенные опасения по поводу возможных неблагоприятных кардиальных эффектов ингибиторов ДПП-4 в исследовании SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus). Саксаглиптин достоверно вызывал увеличение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. В то же время, результаты исследования EXAMINE показали кардиологическую безопасность алоглиптина [28]. Результаты исследования TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) подтвердили профиль сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина: применение данного препарата не увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, глифлозины)

Глифлозины представляют собой препараты, снижающие уровень глюкозы крови за счет усиления ее выведения с мочой. Реализация механизмов действия происходит в области проксимальных извитых канальцев почек за счет ингибирования работы натрий-глюкозных котранспортеров (НГЛТ). До 90% глюкозы реабсорбируется в проксимальных канальцах под действием НГЛТ 2-го типа (НГЛТ-2), в то время как НГЛТ 1-го типа (НГЛТ-1) обеспечивают реабсорбцию всего 10% глюкозы, работая на уровне дистальных канальцев [5]. Глифлозины являются ингибиторами НГЛТ-2, вследствие чего их применение приводит к выраженной блокаде обратного поступления глюкозы в кровь и значительному гипогликемическому эффекту.

Глифлозины — одна из важнейших современных групп ССП для лечения СД 2 у пожилых пациентов, что связано с низким риском гипогликемии, способностью улучшать течение и прогнозы сердечно-сосудистых заболеваний, а также стойко снижать вес пациента [18, 29]. Глифлозины назначаются внутрь 1 раз в сутки, что предпочтительно для пациентов пожилого и старческого возраста в плане приверженности фармакотерапии. Пища не оказывает отрицательного воздействия на всасывание данных препаратов, что также важно для пожилых пациентов.

Распространенные НЛР ингибиторов НГЛТ-2 — увеличение частоты мочеиспускания, дегидратация, повышенный риск инфекций мочеполовых путей, особенно в контексте пациентов с инконтиненцией [25]. При этом использование именно этой группы ССП может снизить риск нефролитиаза по сравнению с аГПП-1 или иДПП-4 среди гериатрических пациентов [30]. Глифлозины могут вызывать ортостатическую гипотензию и повышать риск переломов, снижая минерализацию костей, особенно при одновременном применении с диуретиками. По данным метаанализа [31], иНГЛТ-2 негативно влияют на костный метаболизм, повышая уровень паратиреоидного гормона, С-концевых телопептидов коллагена 1 типа. Прием канаглифлозина продемонстрировал повышенный риск диабетического кетоацидоза. Эту группу ССП нельзя назначать вместе с петлевыми диуретиками и производными сульфонилмочевины [2].

Несмотря на высокую стоимость глифлозинов, их применение у пациентов с СД 2 и сопутствующей хронической болезнью почек обеспечивает определенную клиническую эффективность [32], более низкий риск гиперкалиемии в сравнении с иДПП-4 [33]. Сочетание глифлозинов с метформином хорошо переносят пациенты с СД 2 [34], но оно требует отдельного изучения в гериатрических группах.

Ингибиторы α-глюкозидазы

Ингибирование активности α-глюкозидазы, разрушающей сложные углеводы до моносахаридов, замедляет всасывание глюкозы из ЖКТ и снижает ее постпрандиальный

уровень в крови. К ингибиторам α -глюкозидазы относится препарат акарбоза.

Гипогликемический эффект акарбозы довольно слабый. Прием препарата осуществляется перед каждым приемом пищи от 3 раз в сутки. Ингибиторы α -глюкозидазы не увеличивают риск гипогликемии, не вызывают прибавку массы тела, улучшают показатели постпрандиальной гипергликемии. Они могут применяться лишь в качестве вспомогательных средств у пожилых пациентов [5]. Побочные эффекты ингибиторов α -глюкозидазы включают метеоризм и диарею. В связи с тем, что побочные эффекты являются дозозависимыми, лечение начинают с малых доз. Ингибиторы α -глюкозидазы противопоказаны больным с хроническими и острыми заболеваниями кишечника.

ВЫБОР ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Основными факторами, определяющими выбор гипогликемических средств для фармакотерапии СД 2 пациентов пожилого и старческого возраста, являются этиопатогенетические факторы и наличие коморбидной патологии. Именно эти факторы должны рассматриваться в первую очередь при выборе рациональной фармакотерапии с должной эффективностью и безопасностью. Вместе с тем необходимо учитывать возрастные функциональные изменения различных органов и систем, включая функциональную активность ЦНС. При наличии у пациентов неврологических и психических нарушений гипогликемическая фармакотерапия может усугубить их проявления.

При возрастных изменениях отмечается инволюция β -клеток поджелудочной железы и снижение их чувствительности к инкретинам, нарушается секреция инсулина. Наряду с этим у пожилых пациентов происходит постепенное снижение чувствительности тканей к инсулину. В клетках снижается активность таких метаболических процессов, как гликолиз и окислительное фосфорилирование в митохондриях. Соответственно нарушается функционирование митохондриальных структур [10, 35]. Дополнительными факторами, способствующими повышению инсулинорезистентности, является низкая физическая активность, калорийное и рафинированное питание, снижение активности транспортеров глюкозы, снижение мышечной массы тела и развитие саркопении. У данной категории пациентов чаще наблюдается постпрандиальная гипергликемия, а также повышается почечный порог для глюкозы [2].

Исходя из предполагаемых этиопатогенетических причин развития СД 2, наличия сопутствующих заболеваний

и с учетом возрастных функциональных изменений, прежде всего, эндокринной системы и ЦНС, следует осуществлять выбор средств фармакологической коррекции СД 2 у гериатрических пациентов. Применяемые сегодня в клинической практике группы гипогликемических средств существенно различаются фармакодинамикой и профилем безопасности, что позволяет выбирать препараты или их комбинации с необходимыми механизмами действия на определенные этиопатогенетические мишени и минимальными рисками негативного воздействия для гериатрических пациентов с нарушениями функции ЦНС.

Гипогликемический эффект современных сахароснижающих препаратов реализуется следующими механизмами:

- стимуляция секреции инсулина. Такое действие характерно для производных сульфонилмочевины (ПСМ), глинидов, инкретиномиметиков: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) и агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аГПП-1);
- уменьшение секреции глюкагона, который контролирует 75% продукции глюкозы печенью. Описан для бигуанидов, ИДПП-4, аГПП-1;
- снижение резистентности тканей к инсулину (бигуаниды, глитазоны);
- снижение всасывания глюкозы в кишечнике (ингибиторы α -глюкозидазы);
- уменьшение реабсорбции глюкозы в почках (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа — ИНГЛТ-2).

Таким образом, выбор ССП для терапии гериатрического пациента с СД 2 и нарушениями функции ЦНС крайне важен как с точки зрения эффективности, так и безопасности. Принимая во внимание фармакодинамику гипогликемических средств, в гериатрической практике необходимо соблюдать ряд требований и придерживаться определенного алгоритма при выборе фармакотерапии СД 2 [36]. У пожилых больных СД 2 с неврологическими и психическими нарушениями оптимальный выбор сахароснижающей фармакотерапии должен характеризоваться:

- удобным режимом дозирования. Оптимальным считается пероральный прием препаратов 1 раз в сутки. Это особенно важно для гериатрических пациентов, имеющих низкую приверженность лечению, в том числе вследствие снижения когнитивных функций и развития деменции;
- минимальным риском развития гипогликемии. Эпизоды гипогликемии ассоциируются с ухудшением прогноза, в том числе увеличением риска неблагоприятных нервно-психических и сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, снижение функциональной активности, нарушение когнитивных функций, деменция, панические атаки, синдром старческой астении и др.) [1];

Таблица 1. Сравнительный профиль безопасности гипогликемических средств

Table 1. Comparative safety profile of hypoglycemic agents

МНН	Режим дозирования	Нефро-, гепато-, кардиотоксичность	Риск гипогликемии	Нерациональные комбинации	Риск переломов костей	Влияние на массу тела	Редкие, но опасные НЛР
Бигуаниды							
Метформин	1–3 р/сут	противопоказан при почечной и печеночной недостаточности, ХСН III–IV стадии	низкий	–	–	↓ показан при ИзМТ и ожирении	риск лактацидоза, риск дефицита вит В12
Тиазолидиндионы (ТЗД) — глитазоны							
Пиоглитазон Росиглитазон*	1 р/сут	кардиотоксичность	низкий	ТЗД + инсулин	↑	↑	периферические отеки
Производные сульфонилмочевины (ПСМ)							
Глибенкламид Гликвидон Гликлазид Глимепирид Глипизид*	1–2 р/сут	могут усугублять течение ХСН	высокий, особенно у глибенкламида	ПСМ + глинид; ПСМ + ПСМ	–	↑	–
Меглитиниды — глиниды							
Репаглинид Натеглинид *	3–4 р/сут перед едой	кардиотоксичны	высокий	–	–	↑	–
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)							
Дулаглутид Ликсисенатид Лираглутид Семаглутид Тедулутид Эксенатид	п/к 1 р/нед. п/к 1 р/сут п/к 1 р/сут п/к 1 р/нед., таб. 1 р/сут п/к 1 р/сут п/к 2 р/сут — 1 р/нед.	показаны при ССЗ, диабетической нефропатии	низкий	аГПП-1 + иДПП-4	↑	↓ рекомендованы при ИзМТ, ожирении	панкреатит
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) — глиптины							
Алоглиптин Вилдаглиптин Гемиглиптин Гозоглиптин Линаглиптин Саксаглиптин Ситаглиптин Эвоглиптин	1 р/сут	безопасны при ССЗ и ХБП (кроме саксаглиптина)	низкий	иДПП-4 + аГПП-1	–	–	панкреатит
Ингибиторы натрий–глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2) — глифлозины							
Дапаглифлозин Ипраглифлозин Канаглифлозин Лусеоглифлозин Эмпаглифлозин Эртуглифлозин	1 р/сут	благоприятны при ССЗ, ХСН и ХБП	низкий	–	осторожно при риске переломов	↓ рекомендованы при ожирении	инфекции МПС, гиповолемия
Ингибиторы альфа-глюкозидазы							
Акарбоза*	3 р/сут	–	низкий	–	–	–	–

Примечание. * — в настоящее время отсутствуют в Госреестре ЛС РФ; «–» — не влияют; ↑ — повышают; ↓ — снижают; ИзМТ — избыточная масса тела; МНН — международное непатентованное название; МПС — мочеполовая система; НЛР — нежелательные лекарственные реакции; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистая система; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. * Currently not listed in the Russian National Register of Medicines; “–” no effect; ↑ increase; ↓ decrease; ИзМТ, overweight; МНН, international non-proprietary name; МПС, urogenital system; НЛР, adverse drug reactions; ССЗ, cardiovascular diseases; ССС, cardiovascular system; ХБП, chronic kidney disease; ХСН, chronic heart failure.

- отсутствием нефро-, гепато- и кардиотоксичности. Фармакотерапия у пожилых пациентов нередко осложняется развитием токсических эффектов, что связано с нарушением фармакокинетики и фармакодинамики препаратов на фоне возрастных изменений [21];
- низкой вероятностью возникновения лекарственных взаимодействий. Возникновение нежелательных эффектов вследствие полипрагмазии оказывает отрицательное влияние на качество жизни человека, приводит к снижению эффективности и безопасности сахароснижающей терапии [2];
- рациональным сочетанием гипогликемических средств. Зачастую терапия СД 2 требует применения более одного ССП, в этом случае следует избегать нерациональных комбинаций.

Применение ССП при лечении СД 2 у гериатрических пациентов в условиях коморбидной патологии и нарушений функции ЦНС всегда сопряжено с большим количеством рисков и опасных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [17]. У такой категории пациентов для коррекции функциональных нарушений часто используют ноотропные средства, антигипоксанта, метаболические корректоры [37–40]. Отмечено, что риски фармакотерапии возрастают по мере увеличения числа одновременно применяемых препаратов (полипрагмазия), а также пропорционально возрасту стареющего человека. Сравнительный профиль безопасности гипогликемических средств представлен в таблице 1.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Для предотвращения нежелательных лекарственных реакций и минимизации рисков фармакотерапии СД 2, в том числе связанных с неврологическими и психическими нарушениями, в гериатрической практике при назначении сахароснижающих препаратов любой фармакологической группы необходимо придерживаться ряда общих принципов [41–43]. Основные из них, на наш взгляд, следующие.

1. Начинать лечение с малых доз, постепенно увеличивая до терапевтических путем мониторингирования уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина.
2. Использовать удобные для приема пожилыми пациентами лекарственные формы, предпочтительнее энтеральные (таблетки).
3. Выбирать 1-кратный режим дозирования лекарственных средств в сутки.
4. При необходимости назначения нескольких лекарственных препаратов использовать фиксированные комбинации сахароснижающих средств с однократным приемом, что повышает комплаентность пациентов.

5. Минимизировать вероятность развития гипогликемий, выбирая безопасные в этом отношении препараты.
6. Не допускать прогрессирования возрастных функциональных нарушений и симптомов сопутствующей патологии.
7. Исключить фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия гипогликемических средств с лекарственными препаратами других фармакотерапевтических групп, применяемых с корригирующей целью, а также для лечения коморбидных заболеваний.
8. Минимизировать риск полипрагмазии.
9. Постоянный мониторинг эффективности и безопасности фармакотерапии, контроль и профилактика развития НЛР.
10. В целях улучшения качества жизни и уменьшения риска развития НЛР у пациентов пожилого и старческого возраста при фармакотерапии СД 2 возможна тактика депрескрайбинга (процесс, обратный назначению лекарств, то есть планомерная и продуманная отмена препарата с постепенным снижением его дозы) [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор гипогликемических средств для лечения СД 2 у гериатрических пациентов с неврологическими и психическими нарушениями должен основываться не только на знании фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, но и обязательно учитывать ассоциированные с возрастом нейромедиаторные и нейрометаболические изменения в ЦНС. Применяемые у пожилых пациентов для лечения СД 2 и сопутствующей патологии препараты не должны снижать мозговую гемодинамику и микроциркуляцию и не оказывать негативного влияния на медиаторно-метаболические процессы. Систематизация и анализ данных литературы о возможных рисках и НЛР сахароснижающей фармакотерапии показали, что в настоящее время на фармацевтическом рынке не существует оптимального гипогликемического средства для гериатрических пациентов.

Для людей пожилого и старческого возраста препаратом выбора с наименьшими рисками развития нежелательных реакций при лечении диабета 2 типа является метформин. Однако даже метформин имеет ограничения для пациентов с саркопенией. Имеются перспективы применения современных групп сахароснижающих препаратов, таких как инкретиномиметики и глифлозины. Инкретиномиметики представляют собой относительно безопасные лекарственные средства. Но ингибиторы ДПП-4 могут оказаться недостаточно эффективными в достижении нормогликемии. Агонисты ГПП-1 снижают массу тела, характеризуются высоким риском желудочно-кишечных расстройств и переломов костей и чаще всего выпускаются в инъекционной форме. Глифлозины, имея ряд серьезных

достоинств, повышают риск урогенитальных инфекций, могут негативно влиять на диурез и артериальное давление. Также ограничением в применении современных групп гипогликемических средств в гериатрической практике может стать высокая цена, так как экономическая доступность препаратов для граждан пенсионного возраста имеет немаловажное значение.

Производные сульфонилмочевины, глитазоны и глиниды не показаны пожилым людям. Они опасны высоким риском гипогликемии, что особенно критично для пациентов старше 65 лет с нарушениями функции ЦНС, а также могут повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Глитазоны ограничены в применении у пожилых из-за риска переломов костей и обострения ХСН.

Таким образом, вопросы выбора лекарственных средств для эффективной и безопасной фармакотерапии СД 2 в гериатрической практике, учитывающей коморбидность и возрастные функциональные изменения, во многом остаются нерешенными и заслуживают дальнейшего изучения. Минимизация рисков фармакотерапии без потери эффективности и высокой комплаентности может быть достигнута при соблюдении общих принципов фармакотерапии СД 2 у гериатрических пациентов. Для объективной оценки эффективности и безопасности гипогликемической фармакотерапии пожилых больных необходимы фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Е. Новиков — разработка общей концепции; В.Е. Новиков, К.Д. Загнет, Е.В. Пожилова — анализ данных, написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции,

проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. V.E. Novikov: conceptualization; V.E. Novikov, K.D. Zagnet, E.V. Pozhilova: data analysis, writing—original draft. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing. The authors state that there is no external funding for the study

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. Data generated in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YV, et al. Deprescribing of glucose-lowering medications in the elderly. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2019;28(3):62–67. doi: 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67 EDN: ESMXQA
2. Akhundova KhR, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Geriatric aspects of diabetes mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):250–259. doi: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259 EDN: BOITSU
3. Gadó K, Tabák GÁ, Vingender I, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly - Special considerations. *Physiol Int*. 2024;111(2):143–164. doi: 10.1556/2060.2024.00317 EDN: NSROXL
4. Glinkina IV, Balashova AV, Shyman AS, et al. Factors determining the clinical significance of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical Council*. 2021;(7):56–67. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-56-67 EDN: KPXUDT
5. Zyryanov SK, Butranova OI. *Glucose-lowering drugs in geriatrics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 208 p. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-8163-9-HAG-2024-1-208 EDN: CNBVBD
6. Novikov VE. *Possibilities of pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency*. Moscow: RITM; 2024. 148 p. (In Russ.)
7. Novikov VE, Levchenkova OS. Perspectives of use of inducers of the hypoxia adaptation factor in therapy of ischemic diseases. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014;(5):132–138. EDN: TKZNBL
8. Novikov VE, Levchenkova OS. Erythropoietin and vascular endothelial growth factor level in normoxia and in cerebral ischemia

- under pharmacological and hypoxic preconditioning. *Biomedical Chemistry*. 2020;66(4):339–344. doi: 10.18097/PBMC20206604339 EDN: XDXXGU
9. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase in mechanisms of cell adaptation and its pharmacological regulation. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(1):14–22. EDN: VVVMDB
10. Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Mitochondrial nitric oxide synthase and its role in the mechanisms of cell adaptation to hypoxia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(2):38–46. doi: 10.17816/RCF14238-46 EDN: WFETDV
11. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in cerebrovascular insufficiency: possible approaches. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2024;15(1):23–32. doi: 10.17816/phbn626125 EDN: ZZEGEE
12. Novikov VE. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 1. physiological and pathogenetic targets for pharmacological neuroprotection). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(1):35–47. doi: 10.37903/vsgma.2024.1.5 EDN: GSQPVA
13. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 2. possible approaches to pharmacological neuroprotection). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(2):54–64. doi: 10.37903/vsgma.2024.2.6 EDN: CLCRVT
14. Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 3. justification of the choice and pharmacodynamics of drugs for blockade of ischemic cascades). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(3):47–60. doi: 10.37903/vsgma.2024.3.6 EDN: DZGXGB
15. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN, et al. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):31–42. doi: 10.7816/RCF17431-42 EDN: SHCYZM
16. Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Fixed combinations of glucose-lowering drugs in type 2 diabetes treatment. *Medical Council*. 2022;16(23):199–204. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-199-204 EDN: INPBCB
17. Khokhlov AL, Gorelov KV, Rybachkova YV. To the assessment of the use of sugar-reducing drugs from the position of safety. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):41–48. doi: 10.37489/2949-1924-0006 EDN: KSUVVY
18. Bulgakova SV, Dolgikh YA, Sharonova LA, et al. Problems of choosing hypoglycemic therapy in elderly patients (literature review). *Advances in Gerontology*. 2023;36(1):115–125. doi: 10.34922/AE.2023.36.1.015 EDN: KLBGBG
19. Pereverzev AP, Ostroumova OD, Tkachev ON. Potential drug interactions of oral hypoglycemic drugs that increase the risk of hypoglycemia. *Pharmateca*. 2019;26(4):96–99. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.96-99 EDN: DOJRMD
20. Chernikova NA, Knyshenko OA. Current management of type 2 diabetes mellitus: what to pay attention to in outpatient settings. *Doctor.Ru*. 2021;20(2):40–44. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-40-44 EDN: DVNVUG
21. Misnikova IV, Kovaleva YA, Gubkina VA, et al. Gliclazide mr in the structure of antihyperglycemic therapy according to the data of Moscow region diabetes register. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):166–173. doi: 10.14341/DM12799 EDN: TTJSUN
22. Seaquist ER, Phillips LS, Ghosh A, et al. Glycemia reduction in type 2 diabetes-Hypoglycemia outcomes. *PLoS One*. 2024;19(11):e0309907. doi: 10.1371/journal.pone.0309907 EDN: VIHJFL
23. Mohamed AJ, AlSaffar AH, Mohamed AA, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on renal functions and diabetic nephropathy. *Cureus*. 2024;16(10):e71739. doi: 10.7759/cureus.71739 EDN: NUZDOA
24. Lisco G, Bartolomeo N, De Tullio A, et al. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists boost erectile function in men with type 2 diabetes mellitus complaining of erectile dysfunction: a retrospective cohort study. *Andrology*. 2024;12(3):633–642. doi: 10.1111/andr.13519 EDN: SNUMJY
25. Demidova TY, Skuridina DV. The role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes mellitus. *Russian Medical Journal*. 2021;29(2):31–36. EDN: FCPYMN
26. Zhang Y, Zhang K, Huang S, et al. Sarcopenia in type 2 diabetes mellitus. *Medicine*. 2024;103(16):e37666. doi: 10.1097/MD.00000000000037666 EDN: ESGJBY
27. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1130625. doi: 10.3389/fmobi.2023.1130625 EDN: ALCFPW
28. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure outcomes in type 2 diabetes taking alogliptin. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X EDN: VBMHSZ
29. Singh LG, Ntelis S, Siddiqui T, et al. SGLT2 inhibitors continuation from outpatient to inpatient setting. *Diabetes Care*. 2024;47(6):933–940. doi: 10.2337/dc23-1129 EDN: NTCAHU
30. Paik JM, Tesfaye H, Curhan GC, et al. SGLT2 inhibitors and nephrolithiasis risk. *JAMA Intern Med*. 2024;184(3):265–274. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.7660 EDN: HQNQXG
31. Wang J, Li X, Li Y, et al. SGLT2 inhibitors effects on bone metabolism. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):52. doi: 10.1186/s12902-024-01575-8 EDN: PIBIPK
32. Chitpim N, Leelahavarong P, Prawjaeng J, et al. Cost-utility of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes with CKD. *Sci Rep*. 2025;15(1):249. doi: 10.1038/s41598-024-81747-7 EDN: TBXMHG
33. Fu EL, Mastroianni J, Bykov K, et al. Hyperkalemia risk after initiating SGLT-2 inhibitors, GLP1 agonists or DPP-4 inhibitors in CKD and diabetes. *Kidney Int*. 2024;105(3):618–628. doi: 10.1016/j.kint.2023.11.025 EDN: FVNQRW
34. Guo L, Wang J, Li L, et al. Safety of dapagliflozin plus metformin in Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;219:111959. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111959 EDN: PDODWS
35. Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. The mitochondrial ATP-dependent potassium channel and its pharmacological modulators. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):29–36. doi: 10.17816/RCF14129-36 EDN: VVEOFT
36. *Algorithms for Specialized Medical Care for Diabetes Patients*. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Eds. Moscow: Pechatnykh Del Master; 2023. 11. 231 p.
37. Novikov VE, Levchenkova OS, Ivantsova EN. Possibilities of antihypoxant use for mitochondrial dysfunctions. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(1):41–55. EDN: TMVTOL
38. Pozhilova EV, Novikov VE. Pharmacodynamics and clinical use of ACTH4-10 neuropeptide. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):76–86. doi: 10.37903/vsgma.2020.3.10 EDN: IUZEXY

- 39.** Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. Pharmacological preconditioning: opportunities and prospects. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(2):36–49. doi: 10.37903/vsgma.2020.2.6 EDN: OMTYRF
- 40.** Ponomareva NS, Novikov VE, Pozhilova EV. Prospects of pharmacological regulation of aquaporin function in CNS diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):35–48. doi: 10.17816/RCF21135-48 EDN: UNKYAO
- 41.** Sychev DA, Tkacheva ON, Kotovskaya YV, et al. *Pharmacotherapy in Elderly Patients*. Moscow: CONGRESSKHM; 2024. 124 p. (In Russ.) ISBN 978-5-6052709-2-8

- 42.** Koteschkova OM, Demidov NA, Antsiferov MB, et al. The use of combination drugs for the treatment of patients with type 2 diabetes. *The Journal of General Medicine*. 2020;(2):25–30. doi: 10.24411/2071-5315-2020-12208 EDN: DBHEHU
- 43.** Sorokina YA, Gavrilova DM, Kopylova MV, et al. Fixed combinations for sugar-decreasing preparations: application standards in the Russian federation, USA and Europe. *International Research Journal*. 2018;78(12):173–176. doi: 10.23670/IRJ.2018.78.12.031 EDN: ILXPWV
- 44.** *Elderly Patient in General Practice: Physician's Guide*. Frolova EV, Kuznetsova OY, Eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 480 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-7566-9

ОБ АВТОРАХ

***Василий Егорович Новиков**, д-р мед. наук, профессор; Смоленский государственный медицинский университет; адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: novikov.farm@yandex.ru

Ксения Дмитриевна Загнет, ассистент; ORCID: 0000-0003-0761-7129; eLibrary SPIN: 9179-0791; e-mail: zagnet@smolgm.ru

Елена Васильевна Пожилова, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: farmfpk@smolgm.ru

AUTHORS INFO

***Vasiliy E. Novikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; Smolensk State Medical University; address: 28, Krupskaya st., Smolensk, 214019, Russia; ORCID: 0000-0002-0953-7993; eLibrary SPIN: 1685-1028; e-mail: novikov.farm@yandex.ru

Ksenia D. Zagnet, Assistant Lecturer; ORCID: 0000-0003-0761-7129; eLibrary SPIN: 9179-0791; e-mail: zagnet@smolgm.ru

Elena V. Pozhilova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-7372-7329; eLibrary SPIN: 6371-6930; e-mail: farmfpk@smolgm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678545>

EDN: AKRNHT

Механизм купроптоза в патогенезе болезни Паркинсона

В.И. Ващенко, А.Б. Чухловин, П.Д. Шабанов

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

АННОТАЦИЯ

Болезнь Паркинсона — это нейродегенеративное заболевание с повышенной распространенностью. Патогенез этой болезни до конца не изучен, однако какой бы механизм ее развития ни был задействован, в конечном итоге он приводит к разрушению дофамина в нейронах и их гибели. Купроптоз — это новая форма медьзависимой регулируемой гибели клеток. Его морфология, биохимические свойства и механизм действия отличаются от известных форм гибели клеток, таких как апоптоз, аутофагия, некроз и пироптоз. Медь связывается с липоилированными компонентами цикла Кребса, вызывая протеотоксический стресс, который в конечном итоге приводит к купроптозу клеток. Болезнь Паркинсона характеризуется такими биохимическими особенностями, как дисфункция митохондрий и снижение уровня меди и глутатиона в областях мозга. Эти явления тесно связаны с механизмом купроптоза. Однако конкретные детали связи между патогенезом болезни Паркинсона и купроптозом пока неясны. В статье обобщаются данные о купроптозе как причине гибели нейронов при болезни Паркинсона, а также о связи между купроптозом и патогенезом болезни Паркинсона. Купроптоз представляет собой новый и многообещающий подход к пониманию роли нарушения регуляции меди в развитии нейродегенеративных заболеваний. Изучив детали механизмов, с помощью которых происходит медьзависимая гибель клеток, можно разработать новые терапевтические стратегии, особенно для состояний, характеризующихся дисбалансом меди, прежде всего это болезнь Вильсона и болезнь Паркинсона. Терапевтический потенциал воздействия на купроптоз с помощью стратегий хелатирования меди уже подтвержден на различных экспериментальных моделях, демонстрирующих значительное улучшение когнитивных показателей и симптомов заболевания. Внедрение концепции купроптоза в клиническую практику может повысить точность диагностики и эффективность лечения за счет персонализации медицинских подходов, раннего вмешательства и точной регуляции уровня меди. Следует продолжить изучение сложных молекулярных механизмов купроптоза, разработать специфические биомаркеры для раннего выявления нейродегенеративных патологий и оптимизировать терапевтические протоколы для обеспечения безопасности и эффективности лечения. Решение этих проблем будет иметь решающее значение для внедрения новых научных открытий в клиническую практику, что в конечном итоге улучшит уход за пациентами и повысит качество их жизни.

Ключевые слова: купроптоз; метаболизм меди; болезнь Паркинсона; нейродегенеративные заболевания.

Как цитировать

Ващенко В.И., Чухловин А.Б., Шабанов П.Д. Механизм купроптоза в патогенезе болезни Паркинсона // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 99–116. DOI: 10.17816/phbn678545 EDN: AKRNHT

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678545>

EDN: AKRNHT

Mechanism of Cuproptosis in Pathogenesis of Parkinson's disease

Vladimir I. Vashchenko, Alexey B. Chukhlovin, Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Parkinson's disease is a high prevalent neurodegenerative disease. The exact pathogenesis of this disease remains to be fully elucidated; however, regardless of the underlying mechanisms, the ultimate outcome is the progressive loss of dopaminergic neurons. Cuproptosis is a recently discovered form of copper-induced regulated cell death. Its morphology, biochemical properties, and mechanism of action differ from known forms of cell death such as apoptosis, autophagy, necrosis, and pyroptosis. Copper binds to the lipoylated components of the tricarboxylic acid cycle, causing proteotoxic stress, which eventually results in cell cuproptosis. The pathological biochemical hallmarks of Parkinson's disease include mitochondrial dysfunction and lower brain levels of copper and glutathione. These processes are intricately associated with the underlying mechanism of cuproptosis. However, the specific aspects of the interplay between the pathogenesis of Parkinson's disease and cuproptosis have yet to be fully explored. The article summarizes the available evidence on cuproptosis as the cause of neuronal death in Parkinson's disease, and its role in the pathogenesis of Parkinson's disease. Cuproptosis offers a novel and promising approach to understanding the role of copper dysregulation in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. A comprehensive understanding of the mechanisms underlying copper-induced cell death will facilitate the development of novel therapeutic strategies, particularly to address medical conditions associated with copper imbalance, including Wilson's disease and Parkinson's disease. The therapeutic potential of targeting cuproptosis using copper chelation strategies has already been confirmed in various experimental models that demonstrate significant improvement in cognitive functions and symptoms of the disease. The incorporation of the concept of cuproptosis into clinical practice promises to enhance diagnostic accuracy and treatment efficacy by personalizing medical approaches, facilitating early intervention, and enabling precise regulation of copper levels. The further investigation of the complex molecular mechanisms of cuproptosis, the development of specific biomarkers for the early detection of neurodegenerative diseases, and the optimization of therapeutic protocols to ensure the safety and efficacy of treatment are all essential. Addressing these challenges will play a pivotal role in the successful integration of novel scientific advances into clinical practice, thereby enhancing patient care and overall quality of life.

Keywords: cuproptosis; copper metabolism; Parkinson's disease; neurodegenerative diseases.

To cite this article

Vashchenko VI, Chukhlovin AB, Shabanov PD. Mechanism of Cuproptosis in Pathogenesis of Parkinson's disease. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):99–116. DOI: 10.17816/phbn678545 EDN: AKRNHT

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона — это нейродегенеративное заболевание, клиническими проявлениями которого являются тремор в состоянии покоя, ригидность мышц, когнитивные и двигательные нарушения [1–3]. Поскольку БП это заболевание с высокой частотой возникновения и сопровождаемое инвалидностью, с годами оно становится все более распространенным. Обычно БП развивается у пожилых людей и чаще встречается у мужчин [4]. Стоимость лечения пациентов с болезнью Паркинсона высока, что ложится тяжелым бременем на семьи и общество [4, 5]. Генетика, окружающая среда, диета, возраст и другие факторы играют свою определенную роль в развитии болезни Паркинсона [6, 7]. Патология мозга характеризуется дегенеративной гибелью дофаминовых нейронов в черной субстанции среднего мозга и снижением содержания дофамина в области полосатого тела [8]. Сложная этиология и патогенез болезни Паркинсона объясняют нехватку эффективных методов лечения, а также отсутствие ранних симптомов [9, 10]. Современные методы лечения направлены на раннюю диагностику заболевания для улучшения качества жизни пациентов [11]. В поисках методов лечения болезни Паркинсона на ранних стадиях в настоящее время основное внимание уделяется патофизиологическим особенностям выявляемых до начала заболевания, а также молекулярным и маркерным изменениям, которые могут предсказать ранние повреждения. Тельца Леви — это нуклеопротеиновые полимеры α -синуклеина в нервных клетках при болезни Паркинсона. Ранней патологической особенностью болезни Паркинсона является образование телец Леви в клетках черной субстанции среднего мозга, сопровождающееся прогрессирующей дегенерацией, некрозом и потерей дофаминергических нейронов, всё это приводит к истощению запасов дофамина в полосатом теле. Снижение уровня дофамина в мозге ухудшает нейротрансмиссию в черной субстанции и полосатом теле, вызывая развитие болезни Паркинсона [12]. Таким образом, глубокое изучение механизма гибели нейронов является важной частью исследования патофизиологического механизма болезни Паркинсона. Патогенез болезни Паркинсона включает в себя разнообразие видов гибели нейронных клеток, в том числе апоптоз, аутофагию, некроз, пироптоз, купроптоз [13–15]. Купроптоз — это недавно выявленный способ регулируемой гибели клеток [16]. Он отличается морфологически, биохимически и генетически от апоптоза и других известных видов регулируемой гибели клеток. Купроптоз возникает, когда медь напрямую связывается с липоилированными белками в цикле Кребса, что приводит к острому протеотоксическому стрессу, нарушению метаболизма в митохондриях и, в конечном итоге, к гибели нейронных клеток.

Медь — незаменимый микроэлемент, участвующий в различных биологических процессах и играющий

важную роль в поддержании активности клеточных ферментов [17, 18].

Изменения содержания меди в клетках могут привести к окислительному стрессу и цитотоксичности, что, в свою очередь, приводит к возникновению и прогрессированию нейродегенеративных заболеваний [19, 20]. Уровень меди в тканях мозга распределяется аномально и это связано с определенными нейродегенеративными заболеваниями [21]. Длительное воздействие меди увеличивает накопление АФК, разрушает двухцепочечную структуру ДНК, снижает потенциал митохондриальной мембраны и приводит к повреждению аксонов нервных клеток [22]. Медь повышает активность глутатиона и усиливает окислительный стресс, способствуя дофаминергической дегенерации [23]. Было показано, что целый ряд генов, сопряженных с купроптозом, связаны с болезнью Паркинсона [24]. Очевидно, что купроптоз особым образом связан с патологическими изменениями, наблюдаемыми при болезни Паркинсона. В связи с этим анализ купроптоза и его связи с патогенезом БП особенно важен для лечения или облегчения симптомов болезни Паркинсона при целенаправленном лечении пациентов.

МЕДЬ И КУПРОПТОЗ

Установлено, что ионы двухвалентных металлов необходимы человеческому организму, а их недостаточное или избыточное содержание может приводить к нарушению клеточного метаболизма и даже к гибели клеток [24–27]. Медь — один из ключевых микроэлементов для человеческого организма, важный кофактор ферментов человека с высокой способностью связываться с белками и сильными окислительно-восстановительными свойствами, поддерживающий гомеостаз во внутренней среде человеческого организма [18, 28, 29].

Также показано, что повышенный риск развития болезни Паркинсона связан с повышенным содержанием меди в окружающей среде [30, 31]. Выявлено, что у пациентов с болезнью Паркинсона уровень меди в клетках области черной субстанции головного мозга значительно снижен [32].

Несмотря на то, что большинство исследований связывают повышенный уровень меди с повышенным риском развития БП, эта корреляция все еще противоречива и далека от окончательного выяснения. Выполненные недавно исследования подтверждают гипотезу о том, что снижение уровня меди коррелирует с повышенным риском развития заболевания. Более конкретно, у пациентов с БП концентрация меди, церулоплазмينا и его оксидантная активность в крови, а также количество атомов меди в молекуле церулоплазмينا были ниже по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей соответствующего возраста [33, 34]. Более того, продемонстрировано, что концентрация ионов меди была ниже в наиболее пораженных областях мозга пациентов с БП

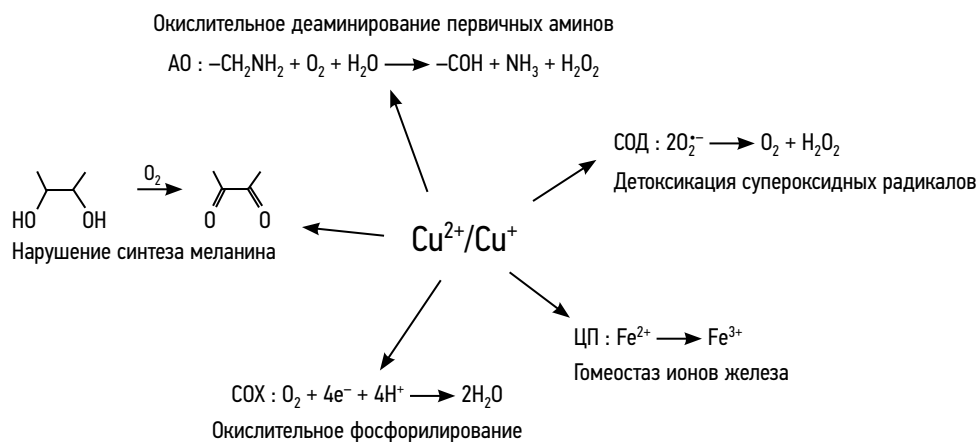


Рис. 1. Физиологические процессы, описывающие окислительно-восстановительную активность меди. АО — аминоксидаза; COX — цитохром с-оксидаза; ЦП — церулоплазмин; СОД — супероксиддисмутаза (с изменениями по М. Bisaglia и соавт. [68]).

Fig. 1. Physiological processes involving the redox activity of copper. AO, aminoxidase; COX, cytochrome c oxidase; ЦП, ceruloplasmin; СОД, superoxide dismutase (adapted from M. Bisaglia et al. [68]).

по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста, при этом содержание меди в черном веществе и голубом пятне было снижено на 35–50% [35–39]. Чтобы подтвердить, что снижение уровня меди не было результатом выраженной дегенерации богатых медью популяций нейронов в этих областях мозга, исследователи К.М. Davies и соавт. [39] проанализировали содержание ионов меди на клеточном уровне с помощью рентгенофлуоресцентной микроскопии и рентгеноэмиссионной микроскопии и показали снижение уровня меди на 55–65% как в черной субстанции, так и в голубом пятне головного мозга пациентов с БП.

Связываясь с церулоплазмином, медь стимулирует активность ферроксидазы и таким образом участвует в гомеостазе железа, так что некоторая косвенная токсичность, опосредованная изменением концентрации железа, может быть следствием низкого уровня ионов меди. Соответственно, ацерулоплазминемия, аутомно-рецессивный дефицит церулоплазмينا, вызванный мутациями в гене церулоплазмينا, связана с накоплением железа в печени, поджелудочной железе, сетчатке и базальных ганглиях [40–43]. Более того, было описано, что отложение железа в головном мозге связано с потерей нейронов в тех же регионах, и эффекты, по-видимому, связаны со способностью ионов железа усиливать окислительные процессы посредством реакций Фентона и Габера-Вейса [40, 41]. Интересно, что среди неврологических симптомов ацерулоплазминемии потеря координации движений и другие двигательные нарушения накладываются на некоторые клинические проявления, связанные с БП.

Медь является третьим по распространенности незаменимым микроэлементом в организме человека, причем самые высокие концентрации обнаружены в печени и головном мозге [44, 45]. Медь участвует в ряде важных физиологических процессах, среди прочих, пигментации кожи, сохранении целостности кровеносных сосудов, миелинизации, гомеостазе железа, антиоксидантной защите

и синтезе нейротрансмиттеров [46–48]. Важность меди в различных биологических процессах обусловлена ее ролью кофактора или структурного компонента во многих купропротеинах. При этом, ее окислительное состояние может меняться от Cu⁺ до Cu²⁺, и потенциал этого процесса может быть точно настроен белковым каркасом, который связывает ион металла. Кроме того, медь часто обнаруживается в качестве кофактора в активных центрах ферментов, имеющих оксидоредуктазную активность (рис. 1).

Кроме того, Cu/Zn-супероксиддисмутазы катализируют расщепление супероксидных радикалов до кислорода и перекиси водорода, медьсодержащие аминоксидазы катализируют окислительное дезаминирование первичных аминов до альдегидов с выделением перекиси водорода и аммиака, а тирозиназа окисляет биологические фенолы, такие как тирозин и дофамин, участвуя таким образом в образовании пигментов меланина [47, 48].

Митохондриальная цитохром с-оксидаза, также известная как комплекс IV ЭТЦ, является другим чрезвычайно важным медьсодержащим ферментативным комплексом, который получает электроны от молекул цитохрома С и использует их для преобразования молекулярного кислорода в воду [47, 48]. Благодаря взаимодействию с церулоплазмином медь также участвует в гомеостазе железа. Фактически церулоплазмин проявляет медьзависимую оксидазную активность, которая превращает Fe²⁺ в Fe³⁺, способствуя таким образом трансферрин-опосредованному транспорту железа в плазме [49]. Продemonстрировано, что медь не только является кофактором многочисленных окислительно-восстановительных ферментов, но и взаимодействует с синаптическими белками и рецепторами нейротрансмиттеров, играя ключевую роль в физиологии синапсов [50]. Последовательно модулируя синаптическую активность, эксайтотоксическую гибель клеток и сигнальные каскады, индуцируемые нейротрофическими факторами, медь участвует в важных функциях нервных клеток [50].

В настоящее время благодаря исследованиям вырисовывается общая картина, при которой либо избыточный уровень меди, либо ее дефицит оказывают влияние на развитие БП, что подчеркивает важность точного гомеостатического контроля ионов меди. Интересно, что клеточные пути, связанные как с высоким, так и с низким уровнем меди, приводят к усилению условий окислительного стресса, из чего следует, что конвергенция внутриклеточных стрессовых состояний может опосредовать повреждение клеток в обоих сценариях.

МЕТАБОЛИЗМ МЕДИ

Человек усваивает медь с пищей, затем она доставляется в органы, ткани, клетки и белки, которые нуждаются в ее присутствии для выполнения своих физиологических функций.

Церулоплазмин — основной белок, участвующий в транспорте меди в тканях и системах организма, он способен связывать 6 ионов меди в своей молекулярной структуре. Другие белки плазмы, такие как альбумин, также участвуют в транспорте меди [48]. Как показано на рис. 2, импорт меди внутрь клеток в основном зависит от транспортера меди CTR1 [46, 51–53].

В физиологических условиях, когда медь в основном состоит из ионов меди Cu^+ , согласованное действие металлотионеинов и других низкомолекулярных лигандов, включая глутатион, способствует поддержанию концентрации свободной меди на очень низком уровне (10^{-18} М) [51, 54]. Затем цитоплазматическая медь может быть доставлена к месту назначения под действием ряда специфических шаперонов. Они включают 6 белков: это белки Cox17, Cox19, Cox23, а также белки внутренней мембраны митохондрий Sco1, Sco2, Cox11 были классифицированы как шапероны меди для комплекса митохондриальной цитохром с-оксидазы и необходимы как для транспортировки меди из цитоплазмы в митохондрии, так и для включения ионов меди в две разные субъединицы комплекса IV ЭТЦ [46, 51, 52]. Шаперон меди (CCS) для супероксиддисмутазы 1 (СОД1) при этом отвечает за созревание СОД1, что в конечном итоге приводит к активации СОД1, в то время как транспортер меди Atox1 доставляет ионы меди к АТФазам 7А и 7В, транспортирующим ионы меди в другие компартменты [46, 51, 52]. Эти белки обычно расположены в транс-сети аппарата Гольджи (рис. 3), где они отвечают за поступление меди в купроферменты, включая дофамин-β-гидроксилазу, лизилоксидазу, тирозиназу и церулоплазмин [51].

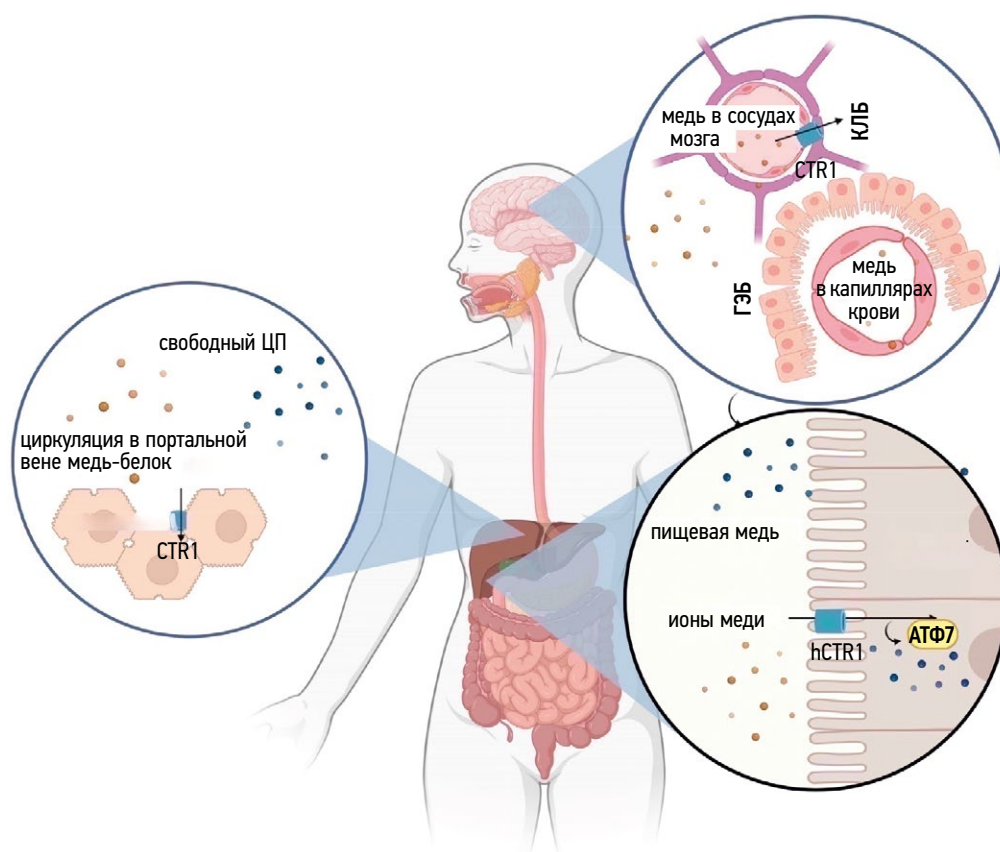


Рис. 2. Схема метаболизма меди в организме человека. ГЭБ — гемато-энцефалический барьер; КЛБ — кровь-ликворный барьер (B-CFF); CTR1 — транспортер меди в клетках сосудов печени; ЦП — церулоплазмин; hCTR1 — транспортер ионов меди в желудочно-кишечном тракте (с изменениями по M. Bisaglia и соавт. [68]).

Fig. 2. Copper metabolism in human body. ГЭБ, blood-brain barrier; КЛБ, blood-cerebrospinal fluid barrier; CTR1, copper transporter in hepatic vascular cells; ЦП, ceruloplasmin; hCTR1, copper ion transporter in the gastrointestinal tract (adapted from M. Bisaglia et al. [68]).

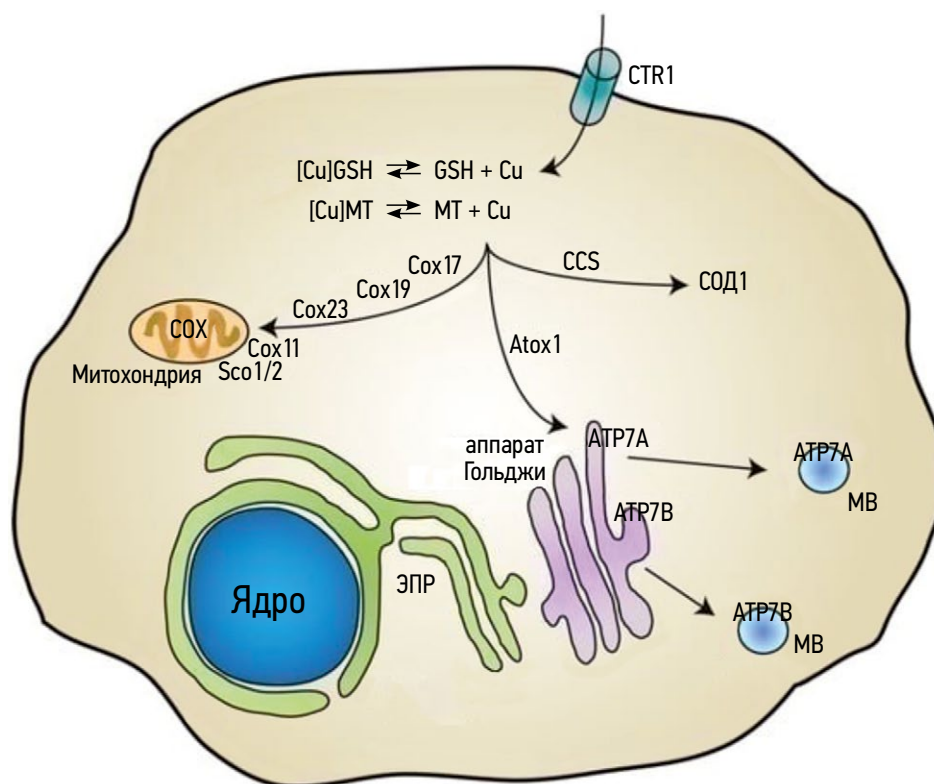


Рис. 3. Внутриклеточные процессы, сопряженные с окислительно-восстановительной деятельностью меди. ЭПР — эндоплазматический ретикулум; GSH — глутатион; CTR1 — транспортер меди; ATP7A, ATP7B — АТФазы 7А и 7В; Atox1 — транспортер ионов меди; CCS — шаперон меди; COX — цитохром с-оксидаза; MB — микровезикула; MT — металлотионеин; СОД — супероксиддисмутаза (с изменениями по М. Bisaglia и соавт. [68]).

Fig. 3. Intracellular processes associated with the redox activity of copper. ЭПР, endoplasmic reticulum; GSH, glutathione; CTR1, copper transporter; ATP7A, ATP7B, adenosine triphosphatases 7A and 7B; Atox1, transporter; CCS, copper chaperone; COX, cytochrome c oxidase; MB, microvesicle; MT, metallothionein; СОД, superoxide dismutase (adapted from M. Bisaglia et al. [68]).

АТФаза7А и АТФаза7В также участвуют в секреции меди из клеток [46, 50, 51]. Например, когда уровень меди повышается, АТФаза7А перемещается в плазматическую мембрану, облегчая экспорт меди. АТФаза7А также отвечает за транспорт меди в кровоток через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток кишечника [46]. АТФаза7А, по-видимому, также играет решающую роль в высвобождении меди в синапсах [50]. Напротив, доставляя медь из печени в желчь, АТФаза7В способствует выведению избыточных количеств меди из организма [46].

Из обобщений публикаций последних лет вырисовывается общая картина, при которой либо избыточный уровень меди, либо ее дефицит становятся одной из причин развития нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, что еще раз подчеркивает важность точного контроля гомеостаза меди [52]. Интересно, что клеточные пути, связанные как с высоким, так и с низким уровнем меди, приводят к усилению окислительного стресса, таким образом, конвергенция внутриклеточных стрессовых состояний может в обоих случаях опосредовать повреждение и купроз клеток.

МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ МЕДИ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Молекулярные механизмы, посредством которых дисгомеостаз меди может способствовать возникновению БП, до конца не изучены, и для их объяснения были предложены противоречивые гипотезы, описанные ниже. Предположили, что механизм основан на способности свободной меди связываться с остатками цистеина в белках, вследствие чего такое взаимодействие может привести к инактивации их ферментативной активности [53]. Например, А.М. Scheuhammer и соавт. [55] указали, что предварительная обработка гомогенатов полосатого тела крыс катионами металлов (Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+}), обладающими значительной реакционной способностью по отношению к тиолам ($-\text{SH}$), а также алкилирующим агентам N-этилмалеимидом (N-ЭММ), снижает специфические сайты связывания в рецепторах дофамина D2, измеренные с помощью стандартного [^3H -пиперона] — анализ связывания с [^3H]-пипероном. Введение меди

в концентрации 3 мМ приводило к снижению связывания дофаминовых рецепторов D2 с [^3H]-пипероном на 40–60%, подтверждая тем самым, что модификации тиолов, индуцируемые медью, могут иметь функциональные последствия.

Помимо прямого взаимодействия с сульфгидрильными группами белков, токсичность меди в основном зависит от ее окислительно-восстановительной активности, обычного действия, которое используется многочисленными ферментами и делает ионы меди биологически необходимыми. Соответственно, общепризнанным механизмом, посредством которого ионы меди могут участвовать в патогенезе БП, является их способность усиливать окислительный стресс, катализируя вредные окислительно-восстановительные реакции с участием производных радикалов кислорода. Установлено, что медь, подобно железу, может участвовать в превращении супероксиданиона и перекиси водорода в гидроксильный радикал посредством реакций Фентона и Габера–Вейса. Реакция Габера–Вейса имеет очень короткий период протекания (в диапазоне 10^{-9} с) и считается наиболее реакционно-способной формой радикалов кислорода, и поэтому предотвращение его синтеза представляет собой основную защитную систему [56].

ОКИСЛЕНИЕ МЕДИ И ДОФАМИНА

Ранее упоминалось, что БП характеризуется преимущественной дегенерацией дофаминергических нейронов, и все больше доказательств указывает на возможную роль самого дофамина в стимулировании гибели клеток. В отличие от нейронов, содержащих другие нейромедиаторы, дофамин может сделать дофаминергические нейроны особенно восприимчивыми к окислительному повреждению. После синтеза дофамин почти полностью изолируется внутри синаптических пузырьков, где его концентрация может достигать 1 мМ [56, 57] и где он стабилизируется благодаря низкому значению pH в просвете пузырьков. Однако цитозольная фракция дофамина может подвергаться процессу спонтанного аутоокисления, который приводит к образованию как активных форм кислорода, так и дофаминхинонов (ДФХ) [57]. Этот последний путь подтверждается присутствием нейромеланина, темного полимера, который образуется в результате полимеризации ДФХ и ДФХ-модифицированных белков и который также включает как липиды, так и ионы металлов [59]. Считается, что нейромеланин обеспечивает защитный механизм, предотвращающий нейротоксичность, благодаря своей способности связывать как реактивные дофаминхиноны, так и окислительно-активные ионы металлов [58]. Было продемонстрировано, что медь усиливает процесс окисления дофамина, приводящий к образованию множества потенциально токсичных соединений, таких как дофаминхиноны, H_2O_2 и гидроксильный

радикал $\cdot\text{O}_2^-$ [58–60]. Интересно, что голубое пятно и черная субстанция, где в основном обнаруживается нейромеланин, являются областями мозга с самым высоким уровнем меди [60–62]. Присутствие меди внутри нейромеланина предполагает его активное участие в окислительной полимеризации дофамина [59], хотя, в качестве альтернативной гипотезы, присутствие такого уникального металлосвязывающего пигмента в черной субстанции человека и голубом пятне может объяснять высокие уровни меди в этих областях мозга [9, 46]. Наличие лабильных пулов ионов меди в головном мозге, как продемонстрировали S.C. Dodani и соавт. [65], вероятно, является основным источником окисления дофамина. В дополнение к прямой реакционной способности меди по отношению к дофамину окисление также может быть опосредовано ионами меди, связанными с координирующими лигандами или пептидами и белками, участвующими в нейродегенеративных процессах, как показали E. Monzani и соавт. [59]. В механизме развития БП важную роль в стимулировании индуцированного медью окисления дофамина может играть белок α -синуклеин. Продукция активных форм кислорода, опосредуемая олигомерами α -синуклеина, которая может ингибироваться присутствием хелатообразующих агентов меди [66], подтверждает такую возможность, хотя прямых доказательств *in vivo* все еще нет.

АГРЕГАЦИЯ α -СИНУКЛЕИНА ПОД ВЛИЯНИЕМ ИОНОВ МЕДИ

Белок α -синуклеин является центральным звеном в патогенезе БП. Уже давно установлено, что фибриллярная форма этого белка представляет собой основной компонент телец Леви, являющихся патоанатомическим признаком БП [65]. Более того, аутосомно-доминантные мутации в гене, кодирующем белок, а также дупликация и трипликация гена были связаны с семейными формами БП [66]. α -синуклеин — это изначально развернутый белок, способный взаимодействовать с мембранами, принимаями α -спиральную конформацию [67]. При патологических состояниях белок агрегируется в олимеры и фибриллы, образуя токсичные амилоидогенные конформации, особенно богатые структурами из β -слоев [67].

Одна из основных причин нейродегенерации у пациентов с БП — внутриклеточное накопление α -синуклеина в нейронах. K.M. Wu и соавт. [69] исследовали механизмы, опосредующие поглощение α -синуклеина нейронами, с помощью моделей *in vitro* и *in vivo*. Они определили ген *FAM171A2* как ген, повышающий риск развития БП, который влияет на агрегацию α -syn. Повышенная экспрессия *FAM171A2* способствует эндоцитозу фибрилл α -syn и усугубляет распространение и нейротоксичность патологии, связанной с α -syn. Нейроспецифическое

подавление экспрессии FAM171A2 оказывает защитное действие. Механистически внеклеточный домен 1 FAM171A2 взаимодействует с С-концом α -syn посредством электростатических сил, будучи более чем в 1000 раз более селективным по отношению к фибриллам. Кроме того, авторы определили, что бемцентиниб¹ является эффективным блокатором взаимодействия FAM171A2 с фибриллами α -syn с помощью анализа связывания *in vitro*, на клеточных моделях и на мышах. Эти результаты подтвердили, что FAM171A2 является потенциальным рецептором для поглощения α -синуклеиновых фибрилл нейронами и, следовательно, могут служить терапевтической мишенью для лечения болезни Паркинсона.

Более ранние исследования *in vitro* показали, что присутствие миллимолярных концентраций различных ионов металлов, среди которых и ионы меди, способствует образованию частично свернутых конформаций амилоидов, которые более склонны к агрегации [67, 68]. Следует упомянуть, что миллимолярные концентрации металлов не обязательно дают точную картину ситуации *in vivo*, патофизиологическая значимость вышеупомянутых открытий проистекает из того факта, что и α -синуклеин, и металлы обнаружены в синапсах, где они участвуют в синаптических функциях [50, 70]. Более того, вклад отдельных металлов может приводить к синергетическим эффектам на агрегацию α -синуклеина [70]. Было предложено взаимодействие между α -синуклеином и ионами металлов для стабилизации частично свернутой конформации белка путем уменьшения электростатического отталкивания между отрицательными зарядами в этом белке, которые в основном присутствуют в его С-концевой области, между остатками 116–127 [71, 72].

В дополнение к сайту связывания с С-концом другой сайт связывания меди с наномолярным сродством был описан в N-концевой области белка [73–78]. Образование комплекса с медью на N-конце, по-видимому, включает аминоконцевую группу Met1, основной амид азота и карбоксилат Asp2 и имидазольную группу His50, хотя общего консенсуса не существует [78]. Интересно, что уже опубликованы данные, что медь ускоряет образование фибрилл α -синуклеина даже при физиологически значимых концентрациях без изменения морфологии фибрилл [70, 79]. Хотя большинство исследований, проведенных для оценки воздействия меди на α -синуклеин, проводились в присутствии ионов Cu^{2+} , но по одновалентным ионам меди было получено меньше информации. Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что даже в случае Cu^+ α -syn обладает двумя сайтами связывания, расположенными на N- и С-концах, с сопоставимым сродством к меди в микромолярном диапазоне. Первый сайт связывания включает атомы серы тioenфильных групп Met1 и Met5, тогда как в другом сайте

тиоэфирные группы Met116 и Met127 способны связывать ион меди [76, 77].

Хотя общая картина, полученная в результате вышеупомянутых исследований (рис. 4), подтверждает прямую роль меди в стимулировании агрегации α -синуклеина, следует соблюдать некоторую осторожность при рассмотрении патологической значимости взаимодействия меди и α -синуклеина. Недавние данные показали, что тельца Леви, извлеченные из тканей мозга, содержат α -синуклеин, ацетилированный по N-концевой группе, кроме того N-ацетилированная форма белка обычно обнаруживается *in vivo* [80]. Ацетилированная форма белка обладает повышенной склонностью к спиральному сворачиванию, сродством к мембраносвязыванию и устойчивостью к агрегации [81–84]. Несмотря на то, что белок все еще сохраняет свою способность связывать Cu^+ [85], вследствие N-ацетилирования способность α -синуклеина связывать Cu^{2+} сильно нарушается [86, 87]. Физиопатологические последствия взаимодействия между α -синуклеином и медью подробно описаны в других работах [51, 88, 89].

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И НЕМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Известно, что характерная особенность БП — это постепенная потеря дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, связанная с аномальным накоплением α -синуклеина (α -syn) и активацией микроглии, эти процессы сопровождаются нейровоспалением. В связи с этим нарушения циркадных ритмов играют важную роль в развитии БП (рис. 5), причем с ними связано большинство немоторных симптомов на ранних стадиях БП [90].

Эти нарушения могут наблюдаться за несколько лет до появления двигательных симптомов и характеризуются возникновением недвигательных симптомов, прежде всего это расстройство поведения и нарушения фазы быстрого сна, синдрома беспокойных ног, чрезмерная дневная сонливость, депрессия и тревожность, изменения артериального давления, желудочно-кишечные расстройства и проблемы с мочеиспусканием. Таким образом, нарушение циркадных ритмов предшествует появлению двигательных симптомов и способствует развитию БП.

Супрахиазматические ядра как центры регуляции биологических часов не только регулируют собственные тканевые ритмы, но и улавливают сигналы света и температуры, влияя на периферические биологические часы посредством эндокринных сигнальных путей и вегетативной нервной системы [91]. Эти периферические биологические часы находятся в различных органах, таких как печень, кожа, сердце, почки и др., и каждый из них

¹ ЛС не зарегистрировано в РФ.

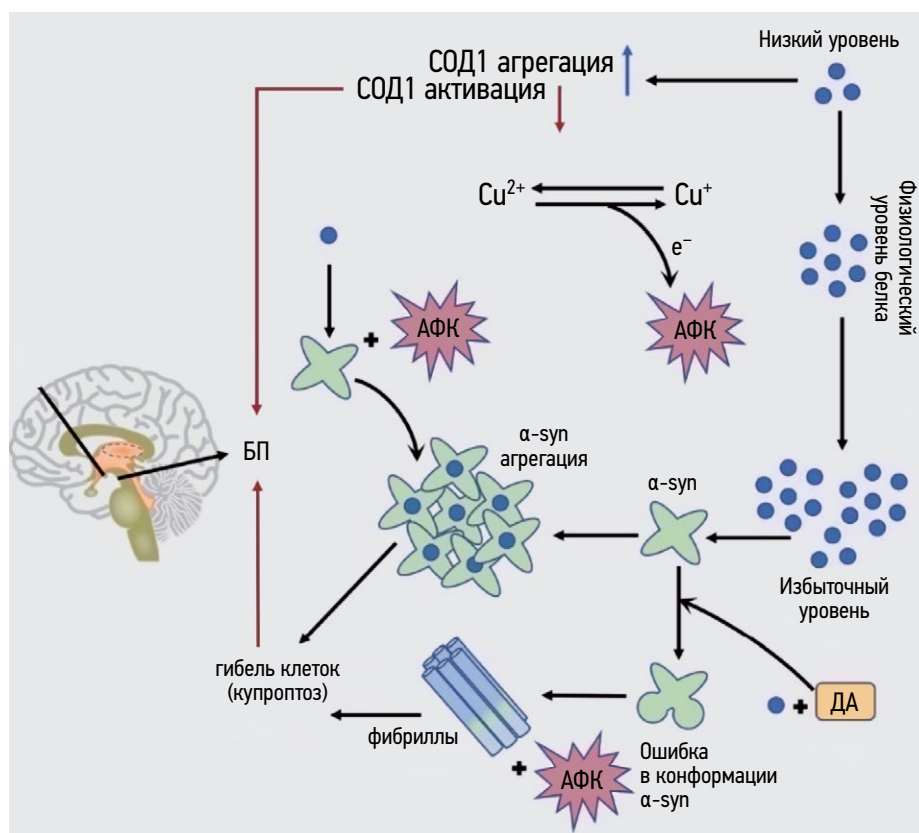


Рис. 4. Взаимодействие с ионами меди в событиях купроптоза в патогенезе болезни Паркинсона. α -syn — альфа-синуклеин; БП — болезнь Паркинсона; АФК — активная форма кислорода; ДА — дофамин. © 2025 Neural Regeneration Research. Изображение адаптировано с изменениями из [doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00642]. Распространяется на условиях лицензии CC BY-ND 4.0.

Fig. 4. Interaction with copper ions triggered by cuproptosis in pathogenesis of Parkinson's disease. Alpha-synuclein (α -syn); Parkinson's disease (БП); active oxygen form (АФК); dopamine (ДА). © 2025 Neural Regeneration Research. Adapted from [doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00642]. Distributed under CC BY-ND 4.0 license.

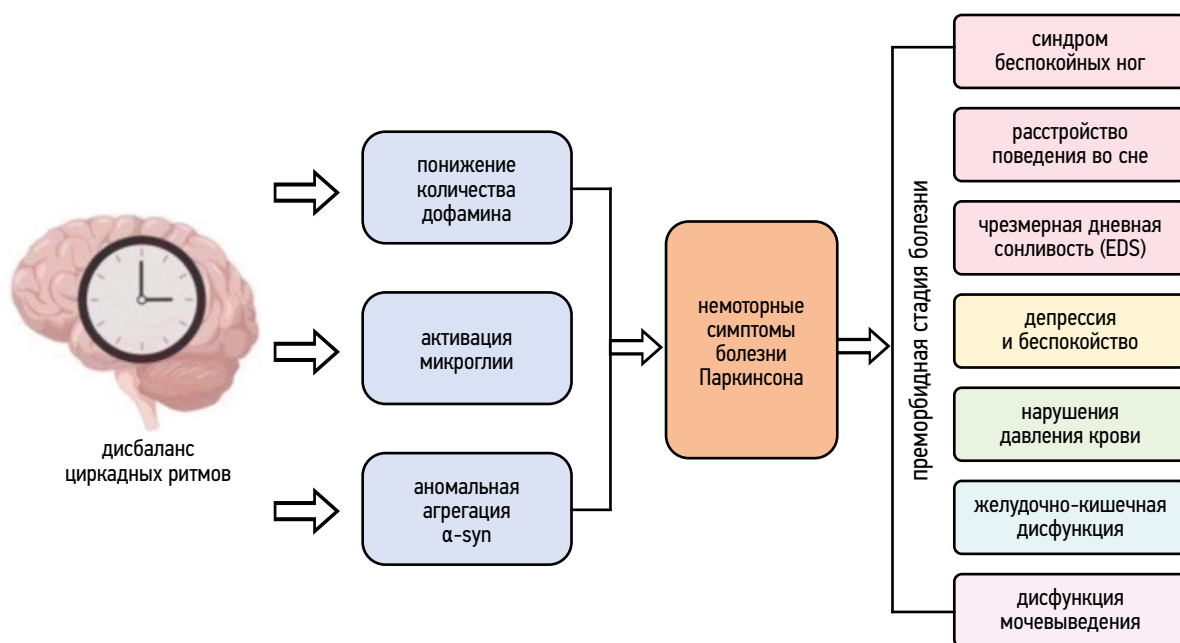


Рис. 5. Схема влияния циркадных ритмов на немоторные симптомы болезни Паркинсона.

Fig. 5. Effect of circadian rhythms on non-motor symptoms of Parkinson's disease.

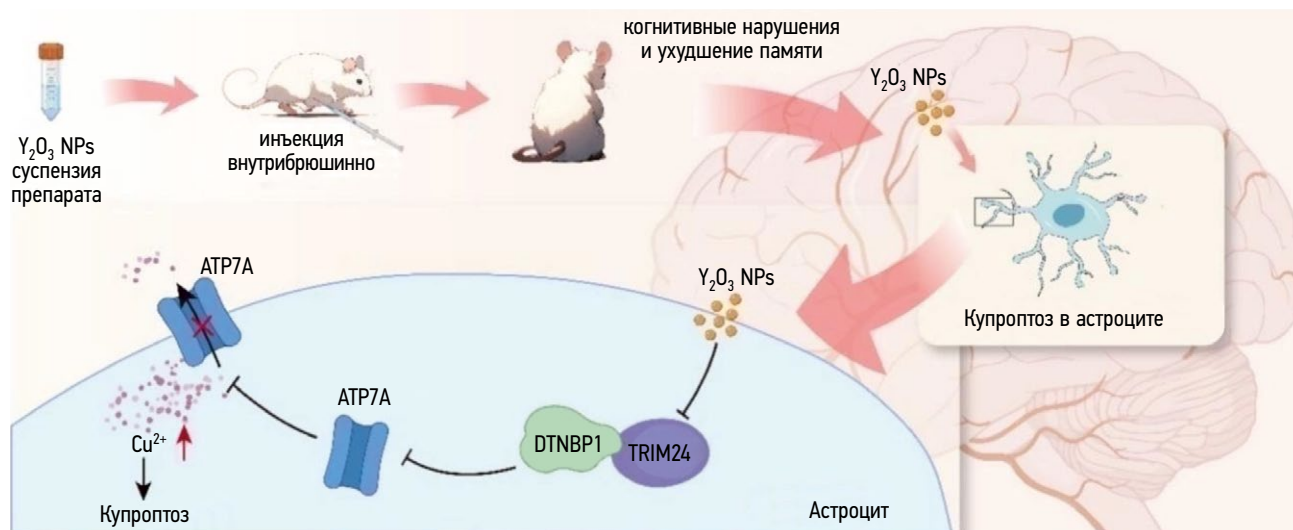


Рис. 6. Предполагаемая схема событий купроптоза в астроцитах в присутствии оксида итрия. Y_2O_3 NPs — наночастицы оксида итрия; TRIM24, DTNBP1 — ингибиторы переноса меди (с изменениями по Z. Chen и соавт. [97]).

Fig. 6. Hypothesized pattern of yttrium oxide-induced astrocyte cuproptosis. Y_2O_3 NPs, yttrium oxide nanoparticles; TRIM24, DTNBP1, copper transfer inhibitors (adapted from Z. Chen et al. [97]).

демонстрирует собственную ритмичность, подчиняющуюся центральной регуляции [92].

В ряде статей описывается роль нарушения циркадных ритмов в развитии БП на клеточном и молекулярном уровнях и связи этих процессов с условиями применения медикаментозной терапии [93].

ТРАНСПОРТ ИОНОВ МЕДИ: КУПРОПТОЗ В АСТРОЦИТАХ

Астроциты обладают уникальными анатомическими, морфологическими и метаболическими особенностями, позволяющими им поглощать субстраты из крови и метаболизировать их для локальной доставки к активным синапсам для поддержания функций нейронов [95]. Установлено, что АТФаза7А опосредует высвобождение меди из астроцитов для снабжения нейронов этим важным микроэлементом [96]. Таким образом, нарушение поступления меди из астроцитов, вызванное мутацией в гене АТФазы, может способствовать дефициту меди в нейронах при болезни Менкеса [69]. Однако избыток меди в тканях мозга, который наблюдается при старении, а также при различных заболеваниях ЦНС, включая болезнь Вильсона и БП, в определенной мере нейтрализуется астроцитами, при их пролиферации, ускоренным потреблением глюкозы и высвобождением лактата, а также сопровождается повышением уровня металлотионеина и выработкой глутатиона, которые необходимы для увеличения способности астроцитов к накоплению меди [97]. Таким образом, для поддержания нормального гомеостаза меди астроциты необходимы для защиты нейронов от окислительного стресса, вызван-

ного чрезмерным накоплением ионов меди, в том числе за счет выделения глутатиона, который может уменьшить опосредованное медью истощение запасов глутатиона в нейронах, или путем выделения пирувата, который, как известно, предотвращает аутоокисление цистеина, вызванное ионами меди.

Z. Chen и соавт. [97] экспериментально установили, что введение наночастиц Y_2O_3 NPs животным вызывало купроптоз астроцитов при блокировании оттока избытка ионов Cu^+ из клеток, опосредованный сигнальным путем TRIM24/DTNBP1/ATP7A. Результаты этих исследований впервые продемонстрировали важную роль астроцитов в нейротоксичности, вызываемой наночастицами Y_2O_3 NPs, и доказали, что купроптоз является основным медьзависимым механизмом гибели астроцитов (рис. 6).

НОВАЯ РОЛЬ СОД1 В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Недавняя работа K. Nishiyama и соавт. [99] связала образование аморфных агрегатов СОД1 с прогрессированием БП, что еще больше связывает дефицит меди с заболеванием. Исследователи обнаружили иммунореактивность СОД1 в тельцах Леви и невритах Леви как в черной субстанции, так и в голубом пятне головного мозга при БП, что подтвердило предыдущие сообщения о совместном отложении α -синуклеина и СОД1 при патологии Леви, связанной с БП [100]. Однако в дополнение к этим амилоидным агрегатам в тех же областях мозга также наблюдались морфологически различные

агрегаты, содержащие SOD1. Было описано, что эти новые агрегаты, содержащие СОД1, которые представляли собой аморфные и сферические структуры, практически лишены α -синуклеина, но содержат убиквитин, что предполагает нарушение пути их протеасомной деградации [99]. Что еще более интересно, не только плотность аморфных агрегатов СОД1 была значительно выше в голубом пятне и черной субстанции головного мозга с БП по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, но она также была значительно более высокой, чем во всех недегенерирующих областях головного мозга пациента с БП, что предполагает связь между агрегацией СОД1 и дегенерацией нейронов [99]. Связь с медью возникла в результате наблюдения положительного сдвига изoeлектрической точки растворимого SOD1, выделенного из головного мозга пациентов с БП, по сравнению с контрольной группой, причем ранее было продемонстрировано, что это поведение зависит от уменьшения включения металлического иона меди в белок [101]. Используя специфические антитела, направленные на металлодефицитный неправильно свернутый СОД1, исследователи подтвердили их присутствие в уязвимых областях мозга с БП, в то время как в тех же областях контрольного мозга они отсутствовали [99]. Поскольку специфическая активность СОД1 была сильно нарушена в черной субстанции с дефицитом меди по сравнению с другими недегенерирующими областями мозга, исследователи предложили модель, в которой дефицит меди в черной субстанции и голубом локусе связан со снижением содержания насыщенного медью СОД1, вследствие чего менее стабильный апо-белок накапливается в аморфных агрегатах и теряет свою способность защищать нейроны от окислительного повреждения [99].

ИЗМЕНЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА МЕДИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДИСБАЛАНСА

В свете существенной роли меди для жизни организма изменения в гомеостазе меди, которые могут приводить как к повышению, так и к снижению уровня, могут иметь пагубные последствия. Острая токсичность организма, вызванная приемом меди, представляет собой довольно редкое явление, поскольку количество меди, необходимое для возникновения побочных эффектов, довольно высокое, порядка граммов. Основными мишенями острой токсичности, связанной с медью, являются желудочно-кишечная, печеночная, почечная, гематологическая и сердечно-сосудистая системы, а клинические симптомы включают боль в животе, тошноту, рвоту, гипотензию, тахикардию, внутрисосудистый гемолиз, печеночную и почечную недостаточность [102]. В отличие от острой интоксикации, вызванной высоким уровнем меди, хронический

дисгомеостаз меди часто является результатом генетически детерминированных нарушений, которые при- сущи болезни Менкеса и болезни Вильсона [46]. Болезнь Менкеса — это X-сцепленное рецессивное заболевание, вызываемое мутациями в гене *ATP7A*, кодирующем транспортирующую медь АТФазу АТФ7А. Это метаболическое заболевание со смертельным исходом, характеризующееся прогрессирующей неврологической дегенерацией, аномалиями соединительной ткани, мышечной гипотонией, гипотермией и аномалиями кожи и волос [103, 104]. Из-за потребности транспортера АТФ7А для транспорта меди через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток кишечника при болезни Менкеса наблюдается дефицит меди, циркулирующей в крови, почках, печени и головном мозге, в то время как отложения меди присутствуют в энтероцитах кишечника [103, 104]. Болезнь Вильсона — аутомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутациями в гене *ATP7B*, расположенном на 13-й хромосоме, кодирующем медь транспортирующую АТФазу АТФ7В [46, 105]. Нарушение активности АТФ7В приводит к накоплению меди во многих органах, главным образом в печени, но также и в головном мозге, где содержание меди, как было показано, примерно в 8 раз выше, чем в контрольной группе [106]. Исследователи отмечают, что у пациентов с болезнью Вильсона проявляются паркинсоноподобные симптомы, такие как тремор, брадикинезия и нестабильность осанки. Роль меди в развитии болезней Менкеса и Вильсона подробно рассматривалась и в других источниках [46]. В дополнение к вышеупомянутым генетически детерминированным нарушениям, и как полагают, зависящие от возраста пациентов изменения уровня меди, по-видимому, способствуют возникновению нейродегенеративных расстройств, включая болезнь Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона, бокового амиотрофического склероза (рис. 7) [46, 51].

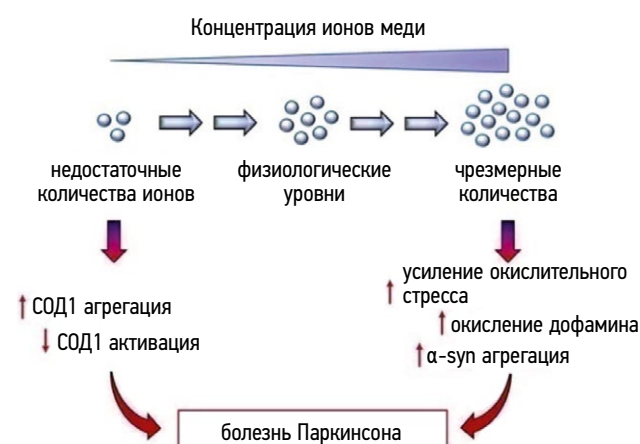


Рис. 7. Дисрегуляция гомеостаза меди в патогенезе болезни Паркинсона. α -syn — альфа-синуклеин.

Fig. 7. Dysregulation of copper homeostasis in pathogenesis of Parkinson's disease. α -syn, alpha-synuclein.

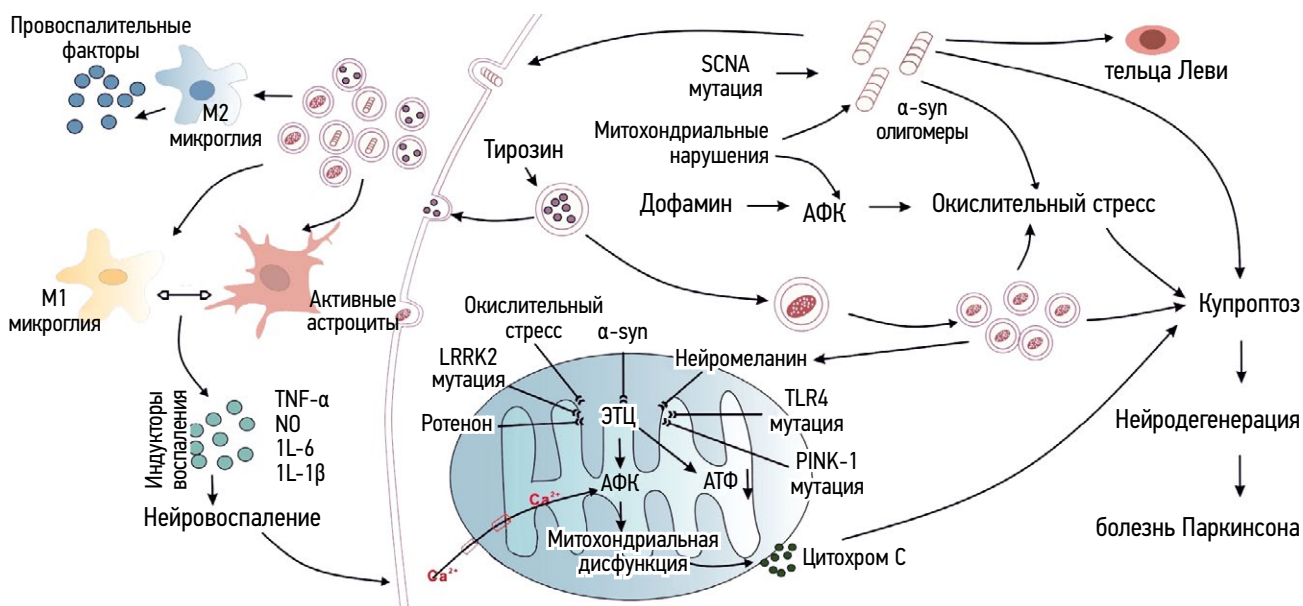


Рис. 8. Обобщенная схема механизма регуляции меди и купроптоза в патогенезе болезни Паркинсона. TNF-α — ФНО-α; ЭТЦ — электрон-транспортная цепь митохондрий; NO — оксид азота; IL-6, IL-1β — интерлейкины.

Fig. 8. General mechanism of copper regulation and cuproptosis in pathogenesis of Parkinson's disease. TNF-α, tumor necrosis factor α; ЭТЦ, mitochondrial electron transport chain; NO, nitrous oxide; IL-6, IL-1β, interleukins.

СВЯЗЬ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С РЕГУЛЯТОРНЫМ МЕХАНИЗМОМ КУПРОПТОЗА

Показано, что терапия БП хелатором меди АТН434 снижает уровень меди, облегчая двигательные и обонятельные нарушения у пациентов с БП [106].

В настоящее время общепризнано, что купроптоз играет существенную роль в патогенезе болезни Паркинсона [107]. Ожидается, что новые препараты на основе хелаторов меди будут воздействовать на механизмы регуляции, связанные с купроптозом и подавлять его. Хелатирующий агент связывает ионы металлов, снижает внутриклеточное содержание металлов и регулирует гомеостаз ионов металлов [108]. Например, хелатор меди (наноматериал) связывает медь, образуя стабильный циклический комплекс с ионами меди (рис. 8), тем самым поддерживая стабильность гомеостаза меди в организме [109].

Таким образом складывается картина, согласно которой окислительно-восстановительная активность меди обязательна и необходима для жизни человека, однако может оказывать негативное воздействие в присутствии избыточных уровней этого микроэлемента. С другой стороны, дефицит меди также приводит к пагубным последствиям из-за потери ее биологических функций. Следует подчеркнуть, что большинство молекулярных процессов, которые связывают избыточный уровень меди с нейротоксичностью, сводятся к усилению внутриклеточных

окислительных условий. Аналогичным образом, вмешиваясь в процесс созревания СОД1, дефицит меди также связан с усилением окислительного повреждения, что позволяет предположить, что аналогичные молекулярные механизмы токсичности могут опосредовать повреждение клеток в этих ситуациях дисгомеостаза меди.

Используемые в настоящее время препараты, воздействующие на путь L-кинуренина, промежуточного звена основного пути метаболизма триптофана, могут оказывать нейропротекторное действие и облегчать вызванную леводопой дискинезию, так как леводопа является распространенным методом лечения болезни Паркинсона [110].

Анализ исследований последних лет подтверждает, что аномальный транспорт синаптических пузырьков нейронов представляет собой существенный аспект патогенеза БП. Более того, двигательные нарушения при болезни Паркинсона тесно связаны с дегенерацией nigrostriарных дофаминергических нейронов и их проекций в полостном теле [111].

В последнее время возросло количество исследований по механизмам, связанных с купроптозом при БП [112]. Отметим перспективную работу, в которой были отобраны 3 ключевых купроптозсвязанных гена: *SLC18A2*, *SLC6A3*, *SV2C*. *SLC18A2* — регуляторы моноаминергической системы, которые постоянно экспрессируются в ЦНС, нарушение их экспрессии связано с патофизиологией различных заболеваний головного мозга [113]. Оказалось, что повышенный уровень или изменение функции белков *SV2C*. *SLC18A2* играют нейропротекторную роль при БП, кроме

того установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы в его предшественнике связаны с риском развития болезни Паркинсона у представителей европеоидной расы, причем нарушение экспрессии *SV2C.SLC18A2* в базальных ганглиях считается одной из патофизиологических особенностей БП. С помощью этих 3 генов была создана диагностическая и прогностическая модель для лечения пациентов с БП [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Купроптоз представляет собой новый и многообещающий подход к пониманию роли нарушения регуляции меди в развитии нейродегенеративных заболеваний. Изучив детали механизмов, с помощью которых происходит медьзависимая гибель клеток, можно разработать новые терапевтические стратегии, особенно для состояний, характеризующихся дисбалансом меди, прежде всего это болезнь Вильсона и БП. Терапевтический потенциал воздействия на купроптоз с помощью стратегий хелатирования меди уже подтвержден на различных экспериментальных моделях, демонстрирующих значительное улучшение когнитивных показателей и симптомов заболевания. Внедрение концепции купроптоза в клиническую практику может повысить точность диагностики и эффективность лечения за счет персонализации медицинских подходов, раннего вмешательства и точной регуляции уровня меди. Следует продолжить изучение сложных молекулярных механизмов купроптоза, разработать специфические биомаркеры для раннего выявления нейродегенеративных патологий и оптимизировать терапевтические протоколы для обеспечения безопасности и эффективности лечения. Решение этих проблем будет иметь решающее значение для внедрения новых научных открытий в клиническую практику, что в конечном итоге улучшит уход за пациентами и повысит качество их жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.И. Ващенко, А.Б. Чухловин, П.Д. Шабанов — анализ данных, написание статьи; В.И. Ващенко — разработка общей концепции. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. V.I. Vashchenko, A.B. Chukhlov, P.D. Shabanov: data analysis, writing—original draft; V.I. Vashchenko: conceptualization. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing. The authors state that there is no external funding for the study

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Novikov NI, Brazhnik ES, Kichigina VF. Pathological correlates of cognitive decline in Parkinson's disease: from molecules to neural networks. *Biokhimiya*. 2023;88(11):2289–2307. doi: 10.31857/S0320972523110180 EDN: MMXSXC
- Chen S, Fu J, Lai X, et al. Analyses of hospitalization in Alzheimer's disease and Parkinson's disease in a tertiary hospital. *Front Public Health*. 2023;11:1159110. doi: 10.3389/fpubh.2023.1159110 EDN: CJZXBV
- Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's disease: pathophysiology, classification and treatment. *J Integr Neurosci*. 2023;22(5):132. doi: 10.31083/jjin2205132 EDN: QBAMZ
- J Fu, X Lai, Y Huang, T Bao, J Yang, S Chen, X Chen, H Shang. Meta-analysis and systematic review of peripheral platelet-associated biomarkers to explore the pathophysiology of Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2023;23:66. Published online 2023 Feb 11. doi: 10.1186/s12883-023-03099-5

5. Pilkevich NB, Markovskaya VA, Yavorskaya OV, et al. Pathophysiological relationship of copper with neurodegenerative disorders (Review). *Trace Elements in Medicine*. 2023;24(3):22–30. doi: 10.19112/2413-6174-2023-24-3-22-30
6. Popescu BO, Batzu L, Ruiz PJG, et al. Neuroplasticity in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2024;131(11):1329–1339. doi: 10.1007/s00702-024-02813-y
7. Patel R, Kompolti K. Sex and Gender Differences in Parkinson's Disease. *Neurol Clin*. 2023;41(2):371–379. doi: 10.1016/j.ncl.2022.12.001 EDN: XNYVSE
8. Shabanov PD, Vashchenko VI. Biological role of microRNA-146a in viral infections. Modern strategy for the search of new safe pharmacological treatments. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):145–174. doi: 10.17816/RCF192145-174 EDN: UQXNUP
9. Levin OS, Fedorova NV. *Parkinson's Disease*. 7th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 384 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-00030-498-3
10. Frost ED, Shi SX, Byroju VV, et al. Galantamine-memantine combination in the treatment of Parkinson's disease dementia. *Brain Sci*. 2024;14(12):1163. doi: 10.3390/brainsci14121163 EDN: QTUQHU
11. Domínguez-Fernández C, et al. Review of technological challenges in personalised medicine and early diagnosis of neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3321. doi: 10.3390/ijms24043321
12. Sul JH, Shin S, Kim HK, et al. Dopamine-conjugated extracellular vesicles induce autophagy in Parkinson disease. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(12):e70018. doi: 10.1002/jev2.70018 EDN: GRMOAR
13. Jiang Z, et al. β -Hydroxybutyrate alleviates pyroptosis in MPP/MPTP-induced Parkinson's disease models via inhibiting STAT3/NLRP3/GSDMD pathway. *Int Immunopharmacol*. 2022;113(Pt B):109451. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109451 EDN: VZLLEA
14. Huang Y, Wei J, Cooper A, Morris MJ. Parkinson's disease: From genetics to molecular dysfunction and targeted therapeutic approaches. *Genes Dis*. 2022;10(3):786–798. doi: 10.1016/j.gendis.2021.12.015 EDN: ZNSBOZ
15. Ma C, Wei X, Wang F, et al. Tumor necrosis factor α -induced protein 3 mediates inflammation and neuronal autophagy in Parkinson's disease via the NF κ B and mTOR pathways. *Neurosci Lett*. 2023;805:137223. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137223 EDN: NNFOLS
16. Tsvetkov P, 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 EDN: LRZPSA
17. 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 EDN: WPXIGD
18. Lutsenko S, Roy S, Tsvetkov P. Mammalian copper homeostasis: physiological roles and molecular mechanisms. *Physiol Rev*. 2025;105(1):441–491. doi: 10.1152/physrev.00011.2024 EDN: UUJTRZ
19. An Y, Li S, Huang X, et al. The role of copper homeostasis in brain disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13850. doi: 10.3390/ijms232213850 EDN: WLRSSJ
20. Ameh T, Gibb M, Stivens D, et al. Silver and copper nanoparticles induce oxidative stress in bacteria and mammalian cells. *Nanomaterials*. 2022;12(14):2402. doi: 10.3390/nano12142402 EDN: MOCVNB
21. Gromadzka G, Tarnacka B, Flaga A, et al. Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases-Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9259. doi: 10.3390/ijms21239259 EDN: DJDZWL
22. Shen C, Zheng ZG, Shao J, et al. Mechanistic investigation of the differential synergistic neurotoxicity between pesticide metam sodium and copper or zinc. *Chemosphere*. 2023;328:138430. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.138430 EDN: IYNXWG
23. Cruces-Sande A, Rodriguez-Perez AI, Herbello-Hermelo P, et al. Copper increases brain oxidative stress and enhances the ability of 6-hydroxydopamine to cause dopaminergic degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2019;56(4):2845–2854. doi: 10.1007/s12035-018-1274-7 EDN: ZRJHCJ
24. Zhang M, Meng W, Liu C, et al. Identification of cuproptosis clusters and integrative analyses in Parkinson disease. *Brain Sci*. 2023;13(7):1015. doi: 10.3390/brainsci13071015 EDN: BOXOQD
25. Guo H, Wang Y, Cui H, et al. Copper induces spleen damage through modulation of oxidative stress, apoptosis, DNA damage, and inflammation. *Biol Trace Elem Res*. 2024;203(8):4428–4428; doi: 10.1007/s12011-024-04500-1 EDN: QDGYDN
26. He Q, Yang J, Pan X, et al. Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis via regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis. *Biomed Pharm*. 2023;157:113915. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113915 EDN: AWWVSD
27. Wan XX, Wan X, Wan XX, et al. Copper metabolism and cuproptosis: molecular mechanisms and therapeutic perspectives in neurodegenerative diseases. *Curr Med Sci*. 2024;44(1):28–50. doi: 10.1007/s11596-024-2832-z EDN: JPCUJM
28. Pyatha S, Kim H, Lee D, Kim K. Association between heavy metal exposure and Parkinson's disease: a review of the mechanisms related to oxidative stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(12):2467. doi: 10.3390/antiox11122467 EDN: IWVJHJ
29. Wang Y, Li D, Xu K, et al. Copper homeostasis and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2025;20(11):3124–3143. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00642 EDN: DIUBJB
30. Cole-Hunter T, Zhang J, So R, et al. Long-term air pollution exposure and Parkinson's disease mortality in a large pooled European cohort: An ELAPSE study. *Environ Int*. 2023;171:107667. doi: 10.1016/j.envint.2022.107667 EDN: LTLVBM
31. Li S, Ritz B, Gun J, et al. Proximity to residential and workplace pesticides application and the risk of progression of Parkinson's diseases in Central California. *Sci Total Environ*. 2023;864:160851. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.160851 EDN: BJKFYW
32. Pitton Rissardo J, Caprara ALF. Neuroimaging techniques in differentiating Parkinson's disease from drug-induced parkinsonism: A Comprehensive Review. *Clin Pract*. 2023;13(6):1427–1448. doi: 10.3390/clinpract13060128 EDN: HCLNJJ
33. Ilyechova EY, Miliukhina IV, Orlov IA, et al. A low blood copper concentration is a co-morbidity burden factor in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):6450. doi: 10.3390/ijms24126450 EDN: WLRSSJ

- son's disease development. *Neurosci Res.* 2018;135:54–62. doi: 10.1016/j.neures.2017.11.011 EDN: KIAZDY
34. Kim MJ, Oh SB, Kim J. Association of metals with the risk and clinical characteristics of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;55:117–121. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.022 EDN: ANGVN
35. Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1989;52(6):1830–1836. doi: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb07264.x
36. Uitti RJ, Rajput AH, Rozdilsky B, et al. Regional metal concentrations in Parkinson's disease, other chronic neurological diseases, and control brains. *Can J Neurol Sci.* 1989;16(3):310–314. doi: 10.1017/S0317167100029140
37. Loeffler DA, LeWitt PA, Juneau PL, et al. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Res.* 1996;738(2):265–274. doi: 10.1016/S0006-8993(96)00782-2 EDN: VJSHFB
38. Ayton S, Lei P, Duce JA, et al. Ceruloplasmin dysfunction and therapeutic potential for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2013;73(4):554–559. doi: 10.1002/ana.23817
39. Davies KM, Mercer JF, Chen N, Double KL. Copper dyshomeostasis in Parkinson's disease: Implications for pathogenesis and indications for novel therapeutics. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(8):565–574. doi: 10.1042/CS20150153 EDN: WUHTCJ
40. Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: An inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5):972S–977S. doi: 10.1093/ajcn/67.5.972S EDN: LMXCJR
41. Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, et al. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *J Neurosci.* 2002;22(15):6578–6586. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06578.2002
42. Xu X, Pin S, Gathinji M, et al. Aceruloplasminemia: An inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1012(1):299–305. doi: 10.1196/annals.1306.024
43. Collins JF, Prohaska JR, Knutson MD. Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutr Rev.* 2010;68(3):133–147. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00271.x
44. Szerdahelyi P, Kasa P. Histochemical demonstration of copper in normal rat brain and spinal cord. Evidence of localization in glial cells. *Histochemistry.* 1986;85(4):341–347. doi: 10.1007/BF00493487 EDN: OEUYSZ
45. Lewinska-Preis L, Jablonska M, Fabianska MJ, Kita A. Bioelements and mineral matter in human livers from the highly industrialized region of the upper Silesia coal basin (Poland). *Environ Geochem Health.* 2011;33(6):595–611. doi: 10.1007/s10653-011-9373-7 EDN: UVXWWA
46. Bulcke F, Dringen R, Scheiber IF. Neurotoxicity of copper. *Adv Neurobiol.* 2017;18:313–343. doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_16 EDN: YGXFNM
47. Navarro JA, Schneuwly S. Copper and zinc homeostasis: Lessons from *Drosophila melanogaster*. *Front Genet.* 2017;8:223. doi: 10.3389/fgene.2017.00223 EDN: YESEHZ
48. Pohanka M. Copper and copper nanoparticles toxicity and their impact on basic functions in the body. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(6):397–409. doi: 10.4149/BLL_2019_065 EDN: CAMAQS
49. Roeser HP, Lee GR, Nacht S, Cartwright GE. The role of ceruloplasmin in iron metabolism. *J Clin Invest.* 1970;49(12):2408–2417. doi: 10.1172/JCI106460
50. D'Ambrosi N, Rossi L. Copper at synapse: Release, binding and modulation of neurotransmission. *Neurochem Int.* 2015;90:36–45. doi: 10.1016/j.neuint.2015.07.006 EDN: VGSYAF
51. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol.* 2014;116:33–57. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.01.002 EDN: SPLBGN
52. De Lazzari F, Bubacco L, Whitworth AJ, Bisaglia M. Superoxide radical dismutation as new therapeutic strategy in Parkinson's disease. *Aging Dis.* 2018;9(4):716–728. doi: 10.14336/AD.2017.1018 EDN: VIDMEQ
53. Ackerman CM, Chang CJ. Copper signaling in the brain and beyond. *J Biol Chem.* 2018;293(13):4628–4635. doi: 10.1074/jbc.R117.000176 EDN: YFKWPR
54. Rae TD, Schmidt PJ, Pufahl RA, et al. Undetectable intracellular free copper: The requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *Science.* 1999;284(5415):805–808. doi: 10.1126/science.284.5415.805 EDN: DAPQYB
55. Scheuhammer AM, Cherian MG. Effects of heavy metal cations, sulfhydryl reagents and other chemical agents on striatal d2 dopamine receptors. *Biochem Pharmacol.* 1985;34(19):3405–3413. doi: 10.1016/0006-2952(85)90710-5
56. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology.* 2000;149(1):43–50. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00231-6
57. Bisaglia M, Filograna R, Beltrami M, Bubacco L. Are dopamine derivatives implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Ageing Res Rev.* 2014;13:107–114. doi: 10.1016/j.arr.2013.12.009 EDN: DIUODV
58. Mosharov EV, Borgkvist A, Sulzer D. Presynaptic effects of levodopa and their possible role in dyskinesia. *Mov Disord.* 2015;30(1):45–53. doi: 10.1002/mds.26103 EDN: VGXOVT
59. Monzani E, Nicolis S, Dell'Acqua S, et al. Dopamine, oxidative stress and protein-quinone modifications in Parkinson's and other neurodegenerative diseases. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019;58(20):6512–6527. doi: 10.1002/anie.201811122 EDN: GEHFRP
60. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, Prota G. Effect of metal ions on the rearrangement of dopachrome. *Biochim Biophys Acta.* 1987;925(2):203–209. doi: 10.1016/0304-4165(87)90110-3
61. Warren PJ, Earl CJ, Thompson RH. The distribution of copper in human brain. *Brain.* 1960;83(4):709–717. doi: 10.1093/brain/83.4.709 EDN: ILWWSX
62. Davies KM, Hare DJ, Cottam V, et al. Localization of copper and copper transporters in the human brain. *Metallomics.* 2013;5(1):43–51. doi: 10.1039/c2mt20151h
63. Krebs N, Langkammer C, Goessler W, et al. Assessment of trace elements in human brain using inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):1–7. doi: 10.1016/j.jtemb.2013.09.006 EDN: SOUAVB

64. Pham AN, Waite TD. Cu(II)-catalyzed oxidation of dopamine in aqueous solutions: Mechanism and kinetics. *J Inorg Biochem.* 2014;137:74–84. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2014.03.018 EDN: SQAPYL
65. Dodani SC, Domaille DW, Nam CI, et al. Calcium-dependent copper redistributions in neuronal cells revealed by a fluorescent copper sensor and x-ray fluorescence microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(15):5980–5985. doi: 10.1073/pnas.1009932108
66. Deas E, Cremades N, Angelova PR, et al. Alpha-synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxidative stress and neuronal death in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016;24(7):376–391. doi: 10.1089/ars.2015.6343 EDN: WVBERJ
67. Karimi-Moghadam A, Charsouei S, Bell B, Jabalameli MR. Parkinson disease from mendelian forms to genetic susceptibility: New molecular insights into the neurodegeneration process. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(6):1153–1178. doi: 10.1007/s10571-018-0587-4 EDN: YIRMYP
68. Bisaglia M, Bubacco L. Copper ions and Parkinson's Disease: Why is homeostasis so relevant? *Biomolecules.* 2020;10(2):195. doi: 10.3390/biom10020195
69. Wu KM, Xu QH, Liu YQ, et al. Neuronal FAM171A2 mediates α -synuclein fibril uptake and drives Parkinson's disease. *Science.* 2025;387(6736):892–900. doi: 10.1126/science.adp3645
70. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem.* 2001;276(47):44284–44296. doi: 10.1074/jbc.M105343200 EDN: LGYPRV
71. Binolfi A, Rasia RM, Bertoncini CW, et al. Interaction of alpha-synuclein with divalent metal ions reveals key differences: A link between structure, binding specificity and fibrillation enhancement. *J Am Chem Soc.* 2006;128(30):9893–9901. doi: 10.1021/ja0618649 EDN: MIFZYP
72. Kawahara M, Kato-Negishi M, Tanaka K. Cross talk between neurometals and amyloidogenic proteins at the synapse and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Metallomics.* 2017;9(6):619–633. doi: 10.1039/c7mt00046d EDN: YFSYCF
73. Sung YH, Rospigliosi C, Eliezer D. NMR mapping of copper binding sites in alpha-synuclein. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1764(1):5–12. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.11.003 EDN: MCNQMT
74. McDowall JS, Brown DR. Alpha-synuclein: Relating metals to structure, function and inhibition. *Metallomics.* 2016;8(4):385–397. doi: 10.1039/c6mt00026f EDN: WUURUP
75. Rasia RM, Bertoncini CW, Marsh D, et al. Structural characterization of copper (II) binding to alpha-synuclein: Insights into the bioinorganic chemistry of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(12):4294–4299. doi: 10.1073/pnas.0407881102 EDN: MIFZTZ
76. Camponeschi F, Valensin D, Tessari I, et al. Copper(I)-alpha-synuclein interaction: Structural description of two independent and competing metal binding sites. *Inorg Chem.* 2013;52(3):1358–1367. doi: 10.1021/ic302050m EDN: RKTGHZ
77. Binolfi A, Valiente-Gabioud AA, Duran R, et al. Exploring the structural details of Cu(I) binding to alpha-synuclein by NMR spectroscopy. *J Am Chem Soc.* 2011;133(2):194–196. doi: 10.1021/ja107842f EDN: OAFOAB
78. Bortolus M, Bisaglia M, Zoleo A, et al. Structural characterization of a high affinity mononuclear site in the copper (II)-alpha-synuclein complex. *J Am Chem Soc.* 2010;132(51):18057–18066. doi: 10.1021/ja103338n EDN: MPLALA
79. Anderson JP, Walker DE, Goldstein JM, et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. *J Biol Chem.* 2006;281(40):29739–29752. doi: 10.1074/jbc.M600933200
80. Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. Alpha-synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature.* 2011;477(7362):107–110. doi: 10.1038/nature10324
81. Kang L, Moriarty GM, Woods LA, et al. N-terminal acetylation of alpha-synuclein induces increased transient helical propensity and decreased aggregation rates in the intrinsically disordered monomer. *Protein Sci.* 2012;21(7):911–917. doi: 10.1002/pro.2088 EDN: PGWCKT
82. Maltsev AS, Ying J, Bax A. Impact of N-terminal acetylation of alpha-synuclein on its random coil and lipid binding properties. *Biochemistry.* 2012;51(25):5004–5013. doi: 10.1021/bi300642h EDN: NSPELH
83. Dikiy I, Eliezer D. N-terminal acetylation stabilizes N-terminal helicity in lipid- and micelle-bound alpha-synuclein and increases its affinity for physiological membranes. *J Biol Chem.* 2014;289(6):3652–3665. doi: 10.1074/jbc.M113.512459
84. Miotto MC, Valiente-Gabioud AA, Rossetti G, et al. Copper binding to the N-terminally acetylated, naturally occurring form of alpha-synuclein induces local helical folding. *J Am Chem Soc.* 2015;137(20):6444–6447. doi: 10.1021/jacs.5b01911
85. Valensin D, Dell'Acqua S, Kozlowski H, Casella L. Coordination and redox properties of copper interaction with alpha-synuclein. *J Inorg Biochem.* 2016;163:292–300. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.04.012 EDN: XUKSCL
86. Mason RJ, Paskins AR, Dalton CF, Smith DP. Copper binding and subsequent aggregation of alpha-synuclein are modulated by N-terminal acetylation and ablated by the H50Q missense mutation. *Biochemistry.* 2016;55(34):4737–4741. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00708 EDN: XTJCSX
87. Santner A, Uversky VN. Metalloproteomics and metal toxicology of alpha-synuclein. *Metallomics.* 2010;2(6):378–392. doi: 10.1039/b926659c EDN: PFXBVT
88. Breydo L, Uversky VN. Role of metal ions in aggregation of intrinsically disordered proteins in neurodegenerative diseases. *Metallomics.* 2011;3(11):1163–1180. doi: 10.1039/c1mt00106j EDN: PEEFDX
89. Vashchenko VI, Chukhlovina AB, Shabanov PD. Cuproptosis – a special form of regulated copper-dependent cell death. Prospects for pharmacological correction in human diseases. *Psychopharmacology and Biological Narcology.* 2024;15(4):287–324. doi: 10.17816/phbn6418542024 EDN: XVNWIQ
90. Shen Y, Lv QK, Xie WY. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration. *Transl Neurodegener.* 2023;12(1):8. doi: 10.1186/s40035-023-00340-6 EDN: WUYUGP

91. Speksnijder EM, Bisschop PH, Siegelaa SE, et al. Circadian desynchrony and glucose metabolism. *J Pineal Res.* 2024;76(4):e12956. doi: 10.1111/jpi.12956 EDN: UIWNXI
92. Nassan M, Videnovic A. Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(1):7–24. doi: 10.1038/s41582-021-00577-7 EDN: OTTETA
93. Bass J. Interorgan rhythmicity as a feature of healthful metabolism. *Cell Metab.* 2024;36(4):655–669. doi: 10.1016/j.cmet.2024.01.009 EDN: GESKXO
94. Rathor P, Ratnasekhar Ch. Metabolic basis of circadian dysfunction in Parkinson's disease. *Biology.* 2023;12(10):1294. doi: 10.3390/biology12101294 EDN: IPDFOY
95. Gromadzka G, Wilkaniec A, Tarnacka B, et al. The role of glia in Wilson's disease: clinical, neuroimaging, neuropathological and molecular perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7545. doi: 10.3390/ijms25147545 EDN: HFIZEJ
96. Wang T, Sun Y, Dettmer U. Astrocytes in Parkinson's disease: from role to possible intervention. *Cells.* 2023;12(19):2336. doi: 10.3390/cells12192336 EDN: GIMYHW
97. Chen Z, Liu J, Zheng M, et al. TRIM24-DTNBP1-ATP7A mediated astrocyte cuproptosis in cognition and memory dysfunction caused by Y203. *Sci Total Environ.* 2024;954:176353. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.176353 EDN: RXNTJA
98. Trist BG, Davies KM, Cottam V, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-like superoxide dismutase 1 proteinopathy is associated with neuronal loss in Parkinson's disease brain. *Acta Neuropathol.* 2017;134(1):113–127. doi: 10.1007/s00401-017-1726-6 EDN: YFOCFI
99. Nishiyama K, Murayama S, Shimizu J, et al. Cu/Zn superoxide dismutase-like immunoreactivity is present in Lewy bodies from Parkinson disease: A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol.* 1995;89(6):471–474. doi: 10.1007/BF00571500
100. Roudeau S, Chevreux S, Carmona A, Ortega R. Reduced net charge and heterogeneity of pi isoforms in familial amyotrophic lateral sclerosis mutants of copper/zinc superoxide dismutase. *Electrophoresis.* 2015;36(19):2482–2488. doi: 10.1002/elps.201500187
101. National Research Council. *Copper in Drinking Water.* Washington, DC: National Academy Press; 2000. 162 p. doi: 10.17226/9782
102. Tümer Z, Moller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(5):511–518. doi: 10.1038/ejhg.2009.187
103. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(1):15–29. doi: 10.1038/nrneurol.2010.180 EDN: PMAINB
104. Litwin T, Gromadzka G, Szpak GM, et al. Brain metal accumulation in Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2013;329(1-2):55–58. doi: 10.1016/j.jns.2013.03.021
105. 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 EDN: UVTQVT
106. Beauchamp LC, Liu XM, Vella LJ, et al. ATH434 Rescues Premotor Hyposmia in a Mouse Model of Parkinsonism. *Neurotherapeutics.* 2022;19(6):1966–1975. doi: 10.1007/s13311-022-01300-0 EDN: QUZIMK
107. Huang M, Zhang Y, Liu X. The mechanism of cuproptosis in Parkinson's disease. *Ageing Res Rev.* 2024;95:102214. doi: 10.1016/j.arr.2024.102214 EDN: FQFTZQ
108. Jomova K, Alomar SY, Nepovimova E, et al. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol.* 2025;99(1):153–209. doi: 10.1007/s00204-024-03903-2 EDN: ADNFIY
109. Li SR, Tao SY, Li Q, et al. Harnessing nanomaterials for copper-induced cell death. *Biomaterials.* 2025;313:122805. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122805 EDN: JJBIXV
110. Espay AJ, Morgante F, Merola A, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Ann Neurol.* 2018;84(6):797–811. doi: 10.1002/ana.25364
111. Wang C, Zhang K, Cai B, et al. VAMP2 chaperones alpha-synuclein in synaptic vesicle co-condensates. *Nat Cell Biol.* 2024;26(8):1287–1295. doi: 10.1038/s41556-024-01456-1 EDN: HYFLPM
112. Wang X, Yang G, Lai Y, et al. Exploring the hub genes and potential mechanisms of complement system-related genes in Parkinson disease: based on transcriptome sequencing and mendelian randomization. *J Mol Neurosci.* 2024;74(4):95. doi: 10.1007/s12031-024-02272-w EDN: NOTQJR
113. Zhang H, Nagai J, Hao L, Jiang X. Identification of key genes and immunological features associated with copper metabolism in Parkinson's disease by bioinformatics analysis. *Mol Neurobiol.* 2024;61(2):799–811. doi: 10.1007/s12035-023-03565-8 EDN: JYCKCH

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук;
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6Ж;
ORCID: 0000-0002-3908-143X;
e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Vladimir I. Vashchenko**, Dr. Sci. (Biology);
Kirov Military Medical Academy;
address: 6Zh, Akademika Lebedeva st.,
Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: 0000-0002-3908-143X;
e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Алексей Борисович Чухловин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9703-4378; 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

Alexey B. Chukhlovin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9703-4378; 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

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678617>

EDN: CENIWK

Кардиопротективное действие дексмедетомидина при кардиохирургических и некардиальных операциях в аспекте предупреждения нейрогенной дистрофии миокарда

О.Н. Забродин, В.И. Страшнов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Дексмедетомидин обладает кардиопротективным действием при различных некардиохирургических операциях — на аорте, сосудах, тазобедренном суставе. Важным компонентом дексмедетомидина как α_2 -адреноагониста является его симпатолитическое действие. С указанным действием дексмедетомидина связывают стабилизирующее влияние препарата на гемодинамику и снижение частоты миокардиальной ишемии во время операций. В экспериментальных и клинических условиях установлено, что препараты, обладающие симпатолитическим действием: ганглиоблокаторы в дозах, блокирующих симпатические ганглии, симпатолитики и эпидуральные анестетики — обладают кардиопротективным действием благодаря предупреждению нарушения симпатической регуляции трофических процессов в миокарде. Дистрофические изменения в миокарде, вызываемые в эксперименте раздражением рефлексогенной зоны дуги аорты у крыс и кроликов, предупреждались при предварительном введении ганглиоблокаторов и симпатолитиков, в клинике при операциях на сердце — использованием эпидуральной анестезии, обладающей симпатолитическим действием. Сделан вывод о том, что кардиопротективное действие дексмедетомидина связано, в частности, с предупреждением развития во время операций нейрогенной (рефлекторной) дистрофии миокарда. Это происходит за счет подавления раздражения рефлексогенных зон при гиперактивации симпатoadренальной системы с предупреждением последующего истощения содержания медиатора норадреналина в миокарде и развития в нем нейрогенных (рефлекторных) дистрофических изменений.

Ключевые слова: кардиопротекция; дексмедетомидин; сердечно-сосудистые и некардиальные операции; миокард; рефлексогенные зоны; симпатoadренальная система; норадреналин; нейрогенные дистрофические изменения.

Как цитировать

Забродин О.Н., Страшнов В.И. Кардиопротективное действие дексмедетомидина при кардиохирургических и некардиальных операциях в аспекте предупреждения нейрогенной дистрофии миокарда // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 117–123. DOI: 10.17816/phbn678617 EDN: CENIWK

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn678617>

EDN: CENIWK

Cardioprotective Effect of Dexmedetomidine for Prevention of Neurogenic Myocardial Dystrophy in Cardiac and Non-Cardiac Surgical Patients

Oleg N. Zabrodin, Viktor I. Strashnov

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Dexmedetomidine demonstrates cardioprotective effects for various non-cardiac surgical procedures, including those on the aorta, vessels, and hip joint. A significant aspect of the mechanism of dexmedetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist involves its sympatholytic effect. The observed effects of dexmedetomidine are associated with its ability to stabilize hemodynamics and reduce the incidence of intraoperative myocardial ischemia. Experimental and clinical evidence has demonstrated that sympatholytic drugs, such as ganglion blockers in doses that block sympathetic ganglia, sympatholytics, and epidural anesthetics, have a cardioprotective effect by preventing the sympathetic dysregulation of trophic processes in the myocardium. Dystrophic changes in the myocardium, induced by the experimental irritation of the reflexogenic area of the aortic arch in rats and rabbits, were prevented by the prior administration of ganglion blockers and sympatholytics. The similar effects were observed in clinical trials with cardiac surgical patients who received epidural anesthetics, which also have a sympatholytic effect. The cardioprotective effect of dexmedetomidine is associated with the prevention of intraoperative neurogenic (reflex) myocardial dystrophy. This effect is achieved by inhibiting the irritation of the reflexogenic areas during periods of sympathoadrenal overactivation, thereby preventing the myocardial depletion of the neurotransmitter noradrenaline and the onset of neurogenic (reflex) dystrophic changes.

Keywords: cardioprotection; dexmedetomidine; cardiovascular and non-cardiac surgical procedures; myocardium; reflexogenic areas; sympathoadrenal system; noradrenaline; neurogenic dystrophic changes.

To cite this article

Zabrodin ON, Strashnov VI. Cardioprotective Effect of Dexmedetomidine for Prevention of Neurogenic Myocardial Dystrophy in Cardiac and Non-Cardiac Surgical Patients. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):117–123. DOI: 10.17816/phbn678617 EDN: CENIWK

Received: 16.04.2025

Accepted: 24.06.2025

Published: 04.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

Дексмедетомидин (принятое сокращение — DEX) обладает кардиопротективным действием при различных некардиохирургических операциях — на аорте, сосудах, тазобедренном суставе [10, 27, 34]. Важным компонентом DEX как α_2 -адреноагониста является его симпатолитическое действие [29, 33]. С указанным действием DEX связывают стабилизирующее влияние препарата на гемодинамику и снижение частоты миокардиальной ишемии во время операций [27, 34]. В экспериментальных и клинических условиях установлено, что препараты, обладающие симпатолитическим действием: ганглиоблокаторы в дозах, блокирующих симпатические ганглии, симпатолитики [1, 7] и эпидуральные анестетики (ЗА) [16] — обладают кардиопротективным действием путем предупреждения нарушения симпатической регуляции трофических процессов в миокарде. Данный обзор призван дополнить представления о том, что DEX оказывает свое кардиопротективное действие путем стабилизации артериального давления (АД) во время операции, предупреждения нарушений сердечного ритма и улучшения коронарного кровотока.

ДЕКСМЕДЕТОМИДИН КАК КАРДИОПРОТЕКТОР

DEX является селективным агонистом центральных α_2 -адренорецепторов. Компонентом фармакологического действия α_2 -адреноагонистов, в частности DEX, является их симпатолитическое действие, с чем связаны вызываемые ими гипотензия и брадикардия. Периоперационная инфузия DEX обладает кардиопротективным действием: при кардиохирургических операциях и операциях на сосудах снижается смертность пациентов, частота развития инфаркта миокарда (ИМ) [10].

Кардиопротективный эффект DEX также связывают с противовоспалительным действием и возможным уменьшением эндотелиальной дисфункции [31]. При операциях на аорте периоперационная инфузия DEX препятствовала резким изменениям АД и развитию нарушений в работе сердца, фиксируемых с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) во время операции. Такая инфузия способствовала уменьшению развития ишемии миокарда и связанного с ней повышения уровня тропонина в сыворотке [27].

При операциях на сосудах применение DEX способствовало уменьшению развития кардиальной летальности, нефатального острого ИМ, тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии и нарушения сердечного ритма [10, 27].

Также в случае замены у пациентов с ишемической болезнью сердца тазобедренного сустава под влиянием

инфузии DEX в условиях проспективного, рандомизированного, двойного слепого исследования было выявлено снижение частоты развития ишемии миокарда, а также показателей его повреждения: концентрации в сыворотке креатинкиназы MB, тропонина, гликогенфосфоорилазы BB, интерлейкина 6 [34].

В экспериментах на крысах отмечены защитные эффекты в отношении вызываемого ишемией-реперфузией повреждения эндоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов, приводящего к развитию воспаления, апоптоза и очагов ИМ [23, 35]. Однако и в настоящее время вопрос о широком применении DEX для предупреждения кардиальных осложнений при сердечно-сосудистых операциях окончательно не решен [10]. Вместе с тем изучение защитных эффектов DEX у больных с высоким кардиальным риском представляется весьма актуальным.

РАЗДРАЖЕНИЕ РЕФЛЕКСОГЕННЫХ ЗОН И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ

Нейрогенная дистрофия внутренних органов связана с нарушением нервной регуляции трофики тканей — течения в них энергетических и пластических процессов. Под нервной трофикой в настоящее время понимают способность нервной системы, и в первую очередь симпатического ее отдела, к сохранению структурной целостности и функционального постоянства органов, тканей и организма в целом на оптимальном уровне за счет поддержания в них энергетических и пластических процессов [1, 3, 9, 13–16, 19].

В развитии учения о нервной трофике и ее нарушениях значительная роль принадлежит И.П. Павлову и его школе. И.П. Павлов [13] открыл рефлекторный характер нарушений трофики тканей у собак, подвергнутых оперативным вмешательствам в виде вживления фистул в различные отделы желудочно-кишечного тракта. Доклад (1920) и статья И.П. Павлова «О трофической иннервации» [14] обобщили его представления о нервной регуляции трофики. Он указывал, что трофические нервы определяют в интересах организма как целого точный размер окончательной утилизации питательных материалов каждым органом и что «химический жизненный процесс каждой ткани регулируется в его интенсивности особыми центробежными нервами и притом по распространенному в организме принципу — в двух противоположных направлениях. Одни нервы усиливают этот процесс и тем поднимают жизненность ткани, другие ослабляют его и при чрезвычайном их раздражении лишают ткань способности сопротивляться разрушительным, постоянно внутри и вне организма действующим влияниям всякого рода» [14, с. 578].

Л.А. Орбели и его школа развили учение об адапционно-трофической функции симпатической нервной

системы (СНС). Он подчеркивал, что «независимо от того, играют ли нервы роль в патологии или нет, определенные отделы нервной системы по специальным проводникам, по симпатическим волокнам, в нормальных физиологических условиях участвуют в регуляции химических процессов в органах и определяют собой как ход химической реакции, так и физическое состояние мышц и тканей» [12, с. 594]. Л.А. Орбели и сотрудники установили ведущее значение СНС в поддержании и восстановлении функций органов и тканей и в первую очередь — поперечнополосатой мускулатуры [12]. Позднее была установлена важная роль СНС в поддержании метаболизма в покое у людей [25] и уменьшение симпатической поддержки метаболизма с возрастом и сидячим образом жизни [19].

А.Д. Сперанский [15] по результатам опытов на собаках установил, что любой участок нервной системы при его чрезвычайном раздражении может стать источником развития процесса нейротрофического характера: у собак механическое раздражение гипоталамической области, химическое раздражение седалищного нерва приводили к развитию грубых трофических изменений как в нервных стволах, так и в получающих иннервацию внутренних органах и тканях.

Так называемая центрогенная дистрофия миокарда могла быть получена при хроническом раздражении переднего и заднего отделов гипоталамуса у кроликов, а именно при электрораздражении супраоптического или заднего ядра гипоталамуса через вживленные электроды. При этом через 7 дней после начала раздражения были обнаружены грубые морфологические изменения в миокарде: участки фрагментации, дегенерации и некроза с развитием рубцовых изменений [7, 9].

Дистрофические изменения могли быть вызваны в миокарде крыс при раздражении узлового ганглия и звездчатого узла, но в наибольшей степени — у крыс и кроликов при раздражении рефлексогенной зоны дуги аорты, когда в левом желудочке при микроскопическом исследовании были отмечены обширные очаговые некрозы [1, 7].

Рефлекторная дистрофия миокарда могла быть вызвана также раздражением седалищного нерва у кошек [2] или тонзиллярных областей у кроликов (тонзиллогенная миокардиодистрофия) [18].

Механическое раздражение другой рефлексогенной зоны — пилородуоденальной области, приводило к развитию дистрофических изменений в стенке желудка, печени и поджелудочной железе у крыс, кроликов и морских свинок. Подобные дистрофические изменения в стенке желудка проявлялись в виде геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка (ГЭСОЖ) и язв стенок желудка. Дистрофические изменения в печени и поджелудочной железе были выявлены при гистологическом и электронномикроскопическом исследованиях [9, 11].

Характерными признаками дистрофических изменений в миокарде и других исследованных органах являлись: значительное уменьшение содержания НА, нарушения углеводного обмена, проявившиеся в повышении содержания в тканях органов неорганического фосфора (НФ) и молочной кислоты (МК). О нарушении энергетического обмена свидетельствовало значительное уменьшение содержания креатинфосфата (КФ) в тканях органов [7, 11, 17].

На микроскопическом уровне в миокарде в эксперименте отмечен распад мышечных волокон, микроциркуляции, а на субклеточном уровне — нарушения ультраструктуры митохондрий — субстрата выработки энергии в клетке [1, 7, 9].

Торакальные и абдоминальные хирургические вмешательства, особенно на сердце и верхней половине брюшной полости (желудок, поджелудочная железа, желчный пузырь, толстая кишка), весьма травматичны, так как совершаются в рефлексогенных зонах, богато снабженных соматическими и вегетативными нервами, которые представляют собой источники афферентной импульсации, достигающей центральной нервной системы [21]. Хирургические вмешательства становятся одним из пусковых факторов активации САС и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), уровень гиперактивности которых отражает травматичность операций и степень адекватности анестезии [22, 30].

Травматичные операции на органах грудной и брюшной полостей в условиях общей многокомпонентной анестезии (ОМА), как правило, сопровождаются гиперактивацией САС и ГГАС, поэтому должны сочетаться с ЭА или спинальной анестезией (СА), осуществляющих блокаду афферентных ноцицептивных и эфферентных, в частности, симпатических, импульсов [16, 24].

Обнаружено, что у больных коррекция врожденных пороков сердца в условиях ОМА сопровождалась повышенной активацией САС, повреждением ультраструктуры митохондрий и миофибрилл в миокарде ушка правого предсердия (обладающем всеми свойствами миокарда в целом). При этом биохимическое и гистохимическое исследования выявили значительное снижение содержания катехоламинов (КА) — НА и адреналина (А) во время операций [7, 9]. Описанные выше нарушения в миокарде были аналогичны тем, которые были выявлены в сердце белых крыс после раздражения рефлексогенной зоны дуги аорты [7].

Аналогично у больных во время операций по поводу митральной комиссуротомии, проводимых в условиях ОМА, обнаружено повышение экскреции НА и А с мочой; после окончания основного этапа оперативного вмешательства в миокарде ушка левого предсердия были выявлены нарушения ультраструктуры миофибрилл и митохондрий, уменьшение содержания НА и А [4, 5, 7] и КФ [17], а при гистохимическом исследовании — ослабление флуоресценции КА [4, 5].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ СИМПАТОЛИТИЧЕСКОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

В эксперименте развитие нейрогенных дистрофических изменений в миокарде, вызываемое различными методами, предотвращалось с помощью предварительного введения средств, препятствующих гиперактивации САС, усиленной эфферентной симпатической импульсации, повышению высвобождению из симпатических окончаний НА (ганглиоблокаторы и симпатолитики) и его последующему разрушению [7].

Введение ганглиоблокатора гексония и симпатолитика октадина перед раздражением дуги аорты у крыс и кроликов предупреждало развитие в миокарде биохимических, морфологических и функциональных нарушений: значительного снижения содержания НА и КФ, увеличения уровня НФ и МК, нарушения фазы деполяризации ЭКГ [7].

Аналогичные результаты в отношении предупреждения тонзилотрофической миокардиодистрофии в эксперименте на крысах и на людях были получены при предварительном введении ганглиоблокатора гексония и симпатолитика орнида [18].

Дистрофические изменения в сердце, включая на субклеточном уровне повреждения митохондрий, выявленные при операциях на сердце по поводу врожденных пороков, выполненных в условиях ОМА, предупреждались предоперационной подготовкой с помощью препарата леводопа (l-дофа), препятствующего истощению содержания НА в органе [8]. Эти данные подчеркивают важную роль сохранения в миокарде эндогенного НА для поддержания в нем трофических процессов.

Защитный эффект в отношении развития послеоперационных осложнений, в частности, дистрофических изменений в миокарде, возникающих при операциях на сердце и других органах в условиях ОМА, оказывает применение ЭА, осуществляющей афферентную и эфферентную блокады нервных импульсов [5, 6, 16, 26].

Применение в качестве основного компонента анестезии высокой продленной эпидуральной анестезии в условиях митральной комиссуротомии способствовало предупреждению у пациентов гиперактивации СНС и ее последующего истощения. Об этом свидетельствовало отсутствие повышения экскреции НА с мочой во время операций, а также значительное снижение в ушке левого предсердия содержания КА — НА и А [4, 16]. При этом уменьшалось количество кардиальных послеоперационных осложнений: признаки ишемии на ЭКГ, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность (СН), нарушения ультраструктуры миокардиальных клеток, в частности митохондрий [4, 5].

В поисках метода адекватного анестезиологического обеспечения при травматичных операциях на органах

грудной и брюшной полостей (сердца, легких, органах желудочно-кишечного тракта) был разработан метод сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (СКСЭА) с управляемой гемодинамикой [16]. При этом СЭА осуществляет блокаду афферентных ноцицептивных импульсов на широком протяжении (Th2-L3); блокаду эфферентных преганглионарных симпатических волокон и миорелаксацию.

Для управляемой гемодинамики использовали внутривенную инфузию плазмозаменителей, смесь мезатона и добутамина и атропин. Таким образом предупреждали гиперактивацию САС и ГГАС, связанную с ней нейрогенную дистрофию оперируемых органов (сердца, легких, желудка), нормализовали центральную и периферическую гемодинамику и тканевой газообмен, кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс. При этом было отмечено уменьшение кровопотери, нарушений функций почек, печени и кишечника. Использование продленной ЭА в послеоперационном периоде обеспечивало адекватную аналгезию, раннюю мобилизацию пациентов, предупреждало тромбоэмболические осложнения, нарушения легочного и тканевого газообмена и гемодинамики, ателектазы легких и пневмонии. В целом метод СКСЭА способствовал повышению адекватности анестезии, уменьшению послеоперационной летальности и продолжительности койко-дня [16].

Подробный обзор рандомизированных испытаний ЭА, СА или их сочетания с ОМА при торакальных, абдоминальных, сосудистых, урологических, гинекологических и других операциях [26] показал, что эти виды РА способствовали значительному уменьшению послеоперационных осложнений: сердечно-сосудистых (ИМ, СН, нарушения сердечного ритма), легочных (пневмонии, ателектазы), тромбоэмболических, инфекционных, почечной недостаточности, выраженной кровопотери.

Сопоставление кардиопротективного действия DEX, обладающего симпатолитическими свойствами, с аналогичным действием ганглиоблокаторов, симпатолитиков и ЭА, предупреждавших развитие нейрогенной дистрофии миокарда, позволяет предположить наличие этого защитного механизма в структуре кардиопротекции, вызываемой DEX.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиопротективные свойства α_2 -адреноагониста DEX при сердечно-сосудистых операциях сопоставлены со способностью в эксперименте (ганглиоблокаторов и симпатолитиков) и в клиническом применении (РА) ЭА и СА предупреждать связанную с раздражением рефлексогенных зон гиперактивацию САС, последующее истощение содержания медиатора НА в миокарде и развитие в нем нейрогенных (рефлекторных) дистрофических изменений. Сделан вывод, что кардиопротективные свойства DEX связаны, в частности, с его способностью, благодаря

симпатолитическому действию, предупреждать развитие во время операций рефлекторных дистрофических изменений в миокарде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.Н. Забродин, В.И. Страшнов — анализ данных, написание статьи; О.Н. Забродин — разработка общей концепции. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре.

В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. O.N. Zabrodin, V.I. Strashnov: data analysis, writing—original draft; O.N. Zabrodin: conceptualization. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing. The authors state that there is no external funding for the study.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, data) to create this paper.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, Vedeneva ZI. *Neurogenic dystrophies and their pharmacotherapy*. Leningrad: Meditsina; 1969. 238 p. (In Russ.)
2. Babayan SA. On changes in hypothalamic nuclei in nervous dystrophy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1966;61(2):102–104. (In Russ.) doi: 10.1007/BF00783386
3. Zabrodin ON. The problem of nervous trophism in the works of SV Anichkov and his school. *IM Sechenov Russian Physiological Journal*. 1993;79(12):109–114. (In Russ.)
4. Zabrodin ON, Strashnov VI, Zaskalko NI, et al. Comparative evaluation of anesthesia methods for closed mitral commissurotomy. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1981;127(8):75–80. (In Russ.)
5. Zabrodin ON, Strashnov VI. The concept of epidural and combined spinal-epidural anesthesia for prevention of neurodystrophic component of intra- and postoperative complications in patients undergoing thoracic and abdominal operations. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2001;60(2):70–73. (In Russ.)
6. Zabrodin ON, Strashnov VI. Mechanisms of protective effect of regional anesthesia in relation to the development of cardiac complications in non-cardiosurgical operations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(3):103–110. (In Russ.) doi: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-103-110 EDN: WZPRXB
7. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *The influence of neurotropic agents on neurogenic heart lesions*. Moscow: Meditsina; 1977. 192 p. (In Russ.)
8. Zavodskaya IS, Zabrodin ON, Zaskalko NI, et al. Effect of L-DOPA on catecholamine content, ultrastructure and contractility of myocardium during heart surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1978;(2):13–16. (In Russ.)
9. Zavodskaya IS, Moreva EV. *Pharmacological analysis of stress mechanism and its consequences*. Leningrad: Meditsina; 1981. 214 p. (In Russ.)
10. Kozlov IA. Effectiveness of dexmedetomidine cardioprotection in vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2024;21(2):6–17. doi: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-6-17 (In Russ.) EDN: SASINX
11. Korkhov VV. *Neurogenic liver dystrophy and its pharmacology*. Leningrad: Meditsina; 1974. 215 p. (In Russ.)
12. Orbeli LA. On some achievements of Soviet physiology. *Selected works*. Vol. 2. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences; 1962. p. 587–606. (In Russ.)
13. Pavlov IP. Laboratory observations on reflexes from the abdominal cavity. *Complete Works*. Vol. 1. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences; 1951. p. 550–563. (In Russ.)
14. Pavlov IP. *On trophic innervation*. *Complete works*. Vol. 2. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences; 1951. p. 577–582. (In Russ.)
15. Speransky AD. *Elements of medical theory construction*. Moscow-Leningrad: All-union institute of experimental medicine; 1935. 344 p. (In Russ.)
16. Strashnov VI, Zabrodin ON, Mamedov AD, et al. *Prevention of intraoperative stress and its consequences*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. 160 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-91322-095-0
17. Chufarov VN, Kucheranko RP, Moreva EV. Changes in ultrastructure and some biochemical parameters of myocardium during mitral commissurotomy in patients with late stages of disease. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1981;127(8):16–21. (In Russ.)
18. Shabak-Spassky PS, Temirova KV, Kurlygina LA. Effect of neurotropic agents on ECG parameters and myocardial metabolism in tonsillogenic myocardial dystrophy in clinic and experiment. *Kardiologiya*. 1981;(7):105–105. (In Russ.)
19. Bell C, Seals DS, Monroe MB, et al. Tonic sympathetic support of metabolic rate is attenuated with age, sedentary lifestyle and female sex in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4440–4444. doi: 10.1210/jcem.86.9.7855

20. Chen ZR, Hong Y, Wen SH, et al. Dexmedetomidine pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating STAT3 signaling. *Anesth Analg.* 2023;137(2):426–439. doi: 10.1213/ANE.0000000000006487 EDN: OXLKSH
21. Everett NB. *Functional neuroanatomy*. 6th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971. Ch. 6. p. 52–61.
22. Halter JB, Pflug AE, Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(5):936–944. doi: 10.1210/jcem-45-5-936
23. Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(4):537–545. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.12.013
24. Koltun WA. Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg.* 1996;171(1):68–72. doi: 10.1016/S0002-9610(99)80076-2
25. Monroe MB. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(5):E740–E744. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E740
26. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ.* 2000;321(7275):1–12. doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493
27. Soliman R, Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):606–613. doi: 10.4103/0971-9784.191570
28. Takahashi K, Yoshikawa Y, Kanda M, et al. Dexmedetomidine as a cardioprotective drug: a narrative review. *J Anesthesiol.* 2023;37(6):961–970. doi: 10.1007/s00540-023-03261-w EDN: ONEYNT
29. Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg.* 2000;90(4):834–839. doi: 10.1213/00005539-200004000-00011
30. Udelsman R, Norton FA, Jelenich SE, et al. Responses of hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(5):986–994. doi: 10.1210/jcem-64-5-986
31. Wang L, Tang S, Wang Z, et al. The administration of dexmedetomidine changes microRNA expression profiling of rat hearts. *Biomed Pharmacother.* 2019;120:109463. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109463
32. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(8):893–913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7 EDN: GYVDEK
33. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *Am J Med.* 2003;114(9):742–752. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00165-7 EDN: GKEXPV
34. Xu L, Hu Z, Shen J, et al. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014;41(11):879–883. doi: 10.1111/1440-1681.12296
35. Yang YF, Wang H, Song N, et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling. *J Inflamm Res.* 2021;14:1217–1233. doi: 10.2147/JIR.S292263 EDN: KFKREL

ОБ АВТОРАХ

***Олег Николаевич Забродин**, д-р мед. наук;
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;
eLibrary SPIN: 8746-5455, e-mail: ozabrodin@yandex.ru

Виктор Иванович Страшнов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0009-0002-0525-001X; eLibrary SPIN: 8660-3225,
e-mail: strashnov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Oleg N. Zabrodin**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
The Pavlov First State Medical University;
address: 6/8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
eLibrary SPIN: 8746-5455, e-mail: ozabrodin@yandex.ru

Viktor I. Strashnov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
ORCID: 0009-0002-0525-001X; eLibrary SPIN: 8660-3225,
e-mail: strashnov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn677119>

EDN: ALBZGF

Комментарии к использованию статистических критериев в экспериментальных исследованиях в фармакологии

П.П. Хохлов, А.А. Нужнова, М.И. Костина, А.А. Блаженко, Е.Р. Бычков

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Содержательность результатов исследовательской работы во многом обусловлена глубиной статистической обработки и качеством их представления. Однако в связи с недостаточным качеством статистического анализа и представления данных, в настоящее время актуальна проблема состоятельности результатов опубликованных исследований. Некорректная обработка первичных данных может привести к искаженным выводам, а также значительно затрудняет обобщающий анализ данных конкретной исследовательской темы. Авторы обсуждают наиболее частые и некорректные приемы, допускаемые в обработке исходных данных и планировании эксперимента: проблемы расчета объема выборки, некорректного использования статистических критериев, указания численных статистических параметров и описательной статистики, использования критериев согласия и представления данных, и приводят рекомендации о желательности или неуместности применения конкретных методов. При графической визуализации данных необходимо придерживаться некоторых правил. В случаях, когда распределение выборки нормальное, самой удобной мерой положения является выборочное среднее. Общепринятым считается указывать на графиках также стандартное отклонение как меру изменчивости. Наглядным является и представление доверительного интервала. Представление ошибки среднего также встречается, однако следует помнить, что стандартная ошибка среднего ничего не говорит о разбросе данных — это оценка того, насколько выборочное среднее отличается от такового по генеральной совокупности. Для описания данных, не согласующихся с нормальным распределением, применяют медиану вследствие ее нечувствительности к «выбивающимся» данным. В качестве меры разброса в этом случае уместно представить межквартильный размах ($Q1-Q3$). Для визуального представления результатов при больших объемах данных рекомендуется использовать столбчатые гистограммы, «ящик с усами», индивидуальные значения. Авторы настоятельно советуют не использовать таблицы для визуализации объемных результатов ввиду сложности прочтения при их представлении.

Ключевые слова: объем выборки; критерии различия; параметрические оценки; непараметрические оценки; применение критериев.

Как цитировать

Хохлов П.П., Нужнова А.А., Костина М.И., Блаженко А.А., Бычков Е.Р. Комментарии к использованию статистических критериев в экспериментальных исследованиях в фармакологии // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 125–130. DOI: 10.17816/phbn677119 EDN: ALBZGF

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn677119>

EDN: ALBZGF

Commentary on the Use of Statistical Tests in Experimental Pharmacological Studies

Platon P. Khokhlov, Alina A. Nuzhnova, Marina I. Kostina,
Alexandra A. Blazhenko, Evgeny R. Bychkov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The meaningfulness of the research findings is largely determined by the depth of statistical processing and the quality of their presentation. However, the paucity of high-quality statistical analysis and data presentation poses a significant challenge for maintaining the consistency of published research results. Incorrect processing of primary data can result in distorted conclusions and significantly complicate the generalization of data on a specific research topic. The authors discuss the most frequent and incorrect techniques used in working with initial data and planning an experiment, including issues related to the calculation of sample size, the incorrect use of statistical tests, the identification of numerical statistical parameters and descriptive statistics, and the use of goodness-of-fit and data presentation tests. They also provide recommendations on the appropriateness or inappropriateness of specific methods. Graphic visualization requires that certain principles be followed. For normal distributions, the sample mean is the most practical measure for position. It is a generally accepted practice to show the standard deviation on the graphs as a measure of variability. Confidence intervals are also presented to offer a visual reference. Standard errors may also be represented, however, they are not indicative of data variability, but rather, they are an estimation of the difference between the sample mean and the mean population value. Medians are used to describe non-normal distributions because they are insensitive to outliers. In those specific cases, interquartile ranges ($Q1-Q3$) can be used as a measure of variability. In the context of large data sets, bar graphs, histograms, box-and-whiskers, and individual values may be considered to enhance the comprehension of visual presentations. The authors strongly advise against the use of tables for displaying large amounts of data, citing the challenges associated with reading such presentations.

Keywords: sample size; test of differences; parametric estimates; non-parametric estimates; use of tests.

To cite this article

Khokhlov PP, Nuzhnova AA, Kostina MI, Blazhenko AA, Bychkov ER. Commentary on the Use of Statistical Tests in Experimental Pharmacological Studies. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):125–130. DOI: 10.17816/phbn677119 EDN: ALBZGF

Received: 28.03.2025

Accepted: 24.06.2025

Published: 04.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается довольно упрощенный уровень представления результатов, что связано с некорректным использованием статистических методов. Это затрудняет сравнение результатов, полученных разными авторами, а также результатов, полученных разными методами, что приводит к искаженным и ошибочным выводам исследований.

Таким образом, можно констатировать наличие насущной проблемы в корректности применения современных статистических методов и стандартизации представления результатов, дающей возможность проведения сравнительных обзоров в области экспериментальной фармакологии.

Наиболее распространенными неточностями при использовании статистической обработки данных можно считать следующие.

1. Малое количество особей в группе.
2. Некорректное использование статистических критериев.
3. Формальное указание статистических критериев без количественных показателей. Например, в случае использования однофакторного дисперсионного анализа и последующего апостериорного теста следует указывать не только значение уровня значимости p , полученного в результате *post-hoc*-критерия, но и само значение F -критерия (например $F_{(2,35)}=9,1, p=0,01, n=12$).
4. Редкое использование критериев согласия. Перед непосредственным проведением сравнительного анализа необходимо установить принадлежность данных определенному распределению.
5. Пренебрежение описательной статистикой: мерой центральной тенденции (среднее), мерой рассеяния (стандартное отклонение).
6. Нерепрезентативность представления данных.

Из-за подобных неточностей или некорректного использования статистических методов изначально актуальные результаты могут выглядеть необъективными. Также иногда это приводит к невозможности сравнения результатов. Таким образом, актуальным представляется создание кратких рекомендаций по применению разных методов использования статистики.

РАСЧЕТ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

В подавляющем большинстве случаев стандартные исследования в сфере фармакологии направлены на нахождение различий между контрольными и экспериментальными группами, выявление токсичной дозы и взаимосвязи между двумя признаками. В зависимости от типа данных используют те или иные статистические критерии.

Отметим, что при планировании эксперимента важно заранее иметь представление о том, какие именно статистические методы будут использованы. Здесь важную роль играют чувствительность (мощность критерия),

которая зависит от уровня значимости α (в стандартном случае равен 0,05), размер эффекта, деленный на стандартное отклонение (параметр нецентральности), и объем выборки [1].

Для достижения нужного объема выборки, достаточного для оптимальной чувствительности критерия, используют ряд формул. Например, формула для расчета размера выборки для сравнения двух групп имеет вид:

$$n = \frac{2SD^2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{d^2},$$

где SD — стандартное отклонение, $Z_{\alpha/2}$ — Z -оценка для значения, соответствующего $\alpha/2$, Z_{β} — Z -оценка для значения, соответствующего β (вероятность ошибки II рода, стандартно равна 0,2), d — размер эффекта. Величины SD и d являются эмпирическими, их получают из пилотного эксперимента либо из предыдущих исследований, однако такая возможность имеется не всегда. В случае невозможности нахождения эмпирических переменных для нахождения количества животных в группе также используют так называемый «метод уравнения ресурсов» (resource equation method) [2]. Предполагается, что данный расчет используется для последующего применения дисперсионного анализа. Этот метод опирается на то, что число степеней свободы, достаточное для достижения предела погрешности статистической модели, должно находиться в диапазоне от 10 до 20. Значение из этого диапазона должно получаться путем вычисления разности между общим количеством животных и общим количеством групп. Например, при наличии 4 групп по 5 животных в каждом получится $5 \times 4 - 4 = 16$, то есть наличие 5 особей в группе достаточно для дальнейшего анализа. Данный метод является достаточно грубым и не рекомендуется для регулярного пользования. Использовать его надлежит только в случае невозможности расчета по стандартным формулам, подобным указанной выше. Следует помнить, что данный расчет предполагает большие размеры эффекта [3].

Автоматический расчет выборок доступен в некоторых пакетах программ, как, например, G Power.

ПРОВЕРКА МАССИВА ДАННЫХ НА СООТВЕТСТВИЕ НОРМАЛЬНОМУ РАСПРЕДЕЛЕНИЮ

Начальным этапом анализа данных следует считать проверку массива данных на принадлежность определенному виду распределения. Обычно осуществляется проверка на нормальность, что впоследствии сужает круг используемых критериев.

Оценить, принадлежат ли данные нормальному распределению, возможно рядом способов.

Визуально такую задачу можно решить графическим методом, построив частотное распределение, график вероятности-вероятности (P-P график), график квантиль-квантиль (Q-Q график) и рядом других способов. Такие методы не подразумевают использование статистического теста [4].

Самым мощным критерием проверки на нормальность считается *W*-критерий Шапиро–Уилка [5]. В случае если уровень критерия значимости более 0,05, то эти распределения совпадают, что дает право использовать параметрические методы статистики, которые являются более строгими относительно аналогичных непараметрических. Одной из его особенностей является возможность использования для малых выборок (формально — 3–4 точки, но настоятельно рекомендуется брать больше), но при этом он эффективен и для больших.

Также во многих пакетах программ предлагается использование критерия Колмогорова–Смирнова — менее мощного, чем критерий Шапиро–Уилка [6]. Он рекомендуется для анализа исключительно больших выборок. Нет точного описания, насколько большой должна выборка для этого, но в некоторых источниках можно найти информацию, что требуется выборка более 15 точек.

Менее популярными считаются тесты Андерсона–Дарлинга (Anderson–Darling test), Д’Агостино–Пирсона (D’Agostino–Pearson test) и др. Первый тест основан на тесте Колмогорова–Смирнова, более чувствительно подчеркивая отклонения к концам распределений. Тест Д’Агостино–Пирсона проверяет нулевые предположения о том, что распределение данных симметрично и что эксцесс равен нулю. Однако перечисленные тесты менее мощные и также не могут быть использованы при маленьких выборках, что зачастую важно для экспериментальной фармакологии.

АНАЛИЗ ПАРНЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Часто в экспериментальной фармакологии используются сравнения двух групп, например, группы без воздействия (контрольная группа), и группа с введением препарата (экспериментальная группа). В таких случаях статистический анализ можно проводить по двум сценариям: анализ парных наблюдений и анализ независимых наблюдений.

В первом случае, например, при введении подопытным животным препарата в течение длительного времени и измерения неких показателей в начале и в конце эксперимента у одних и тех же особей, следует применять парный *t*-тест (если данные соответствуют нормальному распределению) или его непараметрический аналог — критерий Вилкоксона, либо критерий знаков (если выборка очень мала или данные не соответствуют нормальному распределению).

При анализе непарных наблюдений можно использовать непарный *t*-критерий: при небольших выборках

он стремится к *t*-распределению, однако при больших выборках (от 30 точек) это распределение стремится к нормальному. Стоит отметить, что параметрические критерии сильно чувствительны к выбросам: значительно выбивающиеся из общей массы значения могут сильно повлиять на результат анализа. При отклонении гипотезы о нормальном распределении для сравнения двух независимых выборок следует использовать непараметрический аналог *t*-теста — *U*-критерий Манна–Уитни.

В случае использования параметрических критериев также не стоит забывать об условии равенства дисперсий. Данную проверку можно выполнить с помощью *F*-теста Фишера. В некоторых пакетах программ он выполняется автоматически при использовании параметрических тестов.

МНОЖЕСТВЕННОЕ СРАВНЕНИЕ

В случае, когда требуется сравнить более чем 2 группы, следует применять дисперсионный анализ. Если данные соответствуют нормальному распределению, то обращаются к однофакторному либо двухфакторному/многофакторному дисперсионному анализу ANOVA. Напомним, что дисперсионный анализ не дает знаний о конкретных различиях между группами — его результаты лишь дают сведения о том, принадлежат ли выборки к одной генеральной совокупности. Для определения наличия статистически значимых изменений используют апостериорные тесты (post hoc-критерии).

Поправка Бонферрони — достаточно консервативный метод, к нему в настоящее время относятся с осторожностью. Это строгий критерий, который минимизирует вероятность допустить ошибку I рода, однако при большом количестве групп может допустить ошибку II рода.

Метод Холма–Бонферрони также имеет большую мощность, чем поправка Бонферрони. Он также решает проблему падения мощности поправки Бонферрони при возрастании количества групп.

Метод Шидака (Сидака), подобно перечисленным выше методикам, способствует предотвращению ошибки I рода путем коррекции значения *p* [7] и более предпочтителен, чем поправка Бонферрони.

Критерий Тьюки, так же как и поправки Бонферрони, представляет собой модификацию критерия Стьюдента, однако считается более либеральным методом, выполняющим сравнения средних. Активно используется в настоящее время. Работать с этим критерием необходимо, когда размеры выборок совпадают или очень близки.

Критерий Ньюмена–Кейлса — более мощный метод, сравнивающий средние значения аналогично критерию Тьюки, однако он в некоторой мере пренебрегает предотвращением ошибки I рода [8]. В отличие от критерия Тьюки он не предусматривает расчет доверительных интервалов. Авторы статьи не рекомендуют этот метод, необходимо тщательное обоснование причины его использования в статистической обработке экспериментальных данных.

Критерий Даннета используется для сравнения среднего значения экспериментальных групп со средним значением контрольной группы [9].

Напомним, что все вышеупомянутые критерии требуют равенства дисперсий в анализируемых группах.

В случае отрицательного теста на нормальность вместо дисперсионного анализа следует пользоваться его непараметрическим аналогом, а именно критерием Краскела–Уоллиса. Для множественных сравнений в данном случае также существует перечень критериев.

Для непараметрического дисперсионного анализа с повторными измерениями используют критерий Фридмана.

Основополагающий метод работы с ненормально распределенными данными — критерий Данна — считается основным непараметрическим тестом для множественных сравнений. Его используют в том числе и для неравных выборок. Так как непараметрические тесты оперируют сравнением рангов, некоторые параметрические анализы легко преобразуют в непараметрические: например, используют варианты критериев Ньюмена–Кейлса и Даннета для выборок одинакового объема.

ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ

В настоящее время можно констатировать пренебрежение описательной статистикой: при описании результатов нередко не приводят сведения о мерах центральной тенденции и изменчивости либо представляют их некорректно. Хотя графическое представление данных является исчерпывающим, во многом полезно указывать и численные данные. К тому же для наглядности результатов также следует указывать доверительный интервал или размер эффекта.

Авторы напоминают, что при графической визуализации данных необходимо придерживаться некоторых правил.

В случаях, когда распределение выборки нормальное, самая удобная мера положения — выборочное среднее. Общепринятым считается указывать на графиках также стандартное отклонение как меру изменчивости. Наглядным является и представление доверительного интервала. Представление ошибки среднего также встречается, однако следует помнить, что стандартная ошибка среднего ничего не говорит о разбросе данных — это оценка того, насколько выборочное среднее отличается от такового по генеральной совокупности.

Для описания данных, не согласующихся с нормальным распределением, применяют медиану вследствие ее нечувствительности к «выбывающим» данным. В качестве меры разброса в этом случае уместно представить межквартильный размах ($Q1-Q3$).

Для визуального представления результатов при больших объемах данных рекомендуется использовать столб-

чатые гистограммы, «ящик с усами», индивидуальные значения. Авторы настоятельно советуют не использовать таблицы для визуализации объемных результатов ввиду сложности прочтения при их представлении.

КАТЕГОРИАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Категориальные данные оцениваются с помощью построения матрицы сопряженности и дальнейшего применения метода Пирсона или точного теста Фишера (если в таблице сопряженности есть нули).

ПРОГРАММЫ ДЛЯ РАСЧЕТА СТАТИСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Расчет статистических критериев удобно проводить в программах GraphPad Prism, Statistica, SPSS, R, MedCalc, Python.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.П. Хохлов, А.А. Нужнова, М.И. Костина, А.А. Блаженко, Е.Р. Бычков — анализ данных, написание статьи; Хохлов П.П. — разработка общей концепции. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Финансирование настоящего исследования осуществлено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, тема FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. P.P. Khokhlov, A.A. Nuzhnova, M.I. Kostina, A.A. Blazhenko, E.R. Bychkov: data analysis, writing—original draft; P.P. Khokhlov: conceptualization. All authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing. This work was supported by the state funding FGWG-2025-0020 “Search for molecular targets for pharmacological action

in addictive and neuroendocrine disorders with the aim of creating new pharmacologically active substances acting on CNS receptors.”

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, data) to create this paper.

Data availability statement. DATA generated in this study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Glantz S. *Medico-biological statistics*. Transl. from English by Danilov YuA, Buzikashvili NE, Samoilov DV. ed. *Praktika*; 1999. 459 p. ISBN 5-89816-009-4
2. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*. 2013;35(2):121–126. doi: 10.4103/0253-7176.116232
3. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J*. 2002;43(4):244–258. doi: 10.1093/ilar.43.4.244
4. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):486–489. doi: 10.5812/ijem.3505
5. Mohd R, Nornadiah M, Yap B. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J Stat Model Anal*. 2011;2:21–33.
6. Stephens MA. EDF statistics for goodness of fit and some comparisons. *J Am Stat Assoc*. 1974;69(347):730–737. doi: 10.2307/2286009
7. Blakesley RE, Mazumdar S, Dew MA, et al. Comparisons of methods for multiple hypothesis testing in neuropsychological research. *Neuropsychology*. 2009;23(2):255–264. doi: 10.1037/a0012850
8. Seaman MA, Levin JR, Serlin RC. New developments in pairwise multiple comparisons: some powerful and practicable procedures. *Psychol Bull*. 1991;110:577–586. doi: 10.1037/0033-2909.110.3.577 EDN: HKDMYN
9. Lee S, Lee DK. What is the proper way to apply the multiple comparison test? *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(5):353–360. doi: 10.4097/kja.d.18.00242

ОБ АВТОРАХ

***Платон Платонович Хохлов**, канд. биол. наук;
Институт экспериментальной медицины; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: 0000-0001-6553-9267; eLibrary SPIN: 8673-7417;
e-mail: platonkh@list.ru

Алина Алексеевна Нужнова, студент;
ORCID: 0009-0002-1607-1471; eLibrary SPIN: 5521-5096;
e-mail: nuzhnova.aa@edu.spbstu.ru

Марина Игоревна Костина, студент;
ORCID: 0009-0005-1060-5489; eLibrary SPIN: 3909-2574;
e-mail: koctena@list.ru

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

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

AUTHORS INFO

***Platon P. Khokhlov**, Cand. Sci. (Biology);
Institute of Experimental Medicine; address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: 0000-0001-6553-9267; eLibrary SPIN: 8673-7417;
e-mail: platonkh@list.ru

Alina A. Nuzhnova, student;
ORCID: 0009-0002-1607-1471; eLibrary SPIN: 5521-5096;
e-mail: nuzhnova.aa@edu.spbstu.ru

Marina I. Kostina, student;
ORCID: 0009-0005-1060-5489; eLibrary SPIN: 3909-2574;
e-mail: koctena@list.ru

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn682869>

EDN: XQUUDF

Лидер Санкт-Петербургских фармакологов профессор Петр Дмитриевич Шабанов (к 70-летию со дня рождения)

А.А. Лебедев

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Имя доктора медицинских наук профессора Петра Дмитриевича Шабанова (р. 30 июня 1955 г.) хорошо известно среди фармакологов и физиологов у нас в стране и за рубежом. Известный ученый, специалист в области нейрофармакологии синапсотропных, пептидных и метаболических средств, изучения механизмов памяти и поведения, эмоциональных состояний, разных видов зависимости, П.Д. Шабанов снискал свой авторитет и известность многочисленными публикациями научных статей (более 1500), монографий (60), учебных пособий (60), патентов на изобретение (более 50). Он является основателем и неизменным главным редактором журналов «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» (с 2003 г.) и «Психофармакология и биологическая наркология» (с 2000 г.), членом редакционных коллегий и редакционных советов еще более 10 научных журналов. Под его руководством защитили диссертации 36 докторов наук и 65 кандидатов наук, 22 его ученика стали профессорами и возглавляют профильные кафедры и лаборатории. Научную деятельность начал в Научно-исследовательском институте экспериментальной медицины Академии медицинских наук СССР (Ленинград) в 1978 г. под руководством известного советского фармаколога академика Академии медицинских наук СССР С.В. Аничкова, где защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата (1982) и доктора (1992) медицинских наук. С 2000 по 2022 г. возглавлял кафедру фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). В 2011 г. избран руководителем отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург). Основные научные направления исследований П.Д. Шабанова охватывают физиологию и фармакологию памяти, эмоций, подкрепления, психонейроэндокринологию, проблемы лекарственной и нелекарственной зависимости. Он является разработчиком 9 внедренных в практику лекарственных препаратов из группы антигипоксантов, нейропротекторов, ноотропов и противоалкогольных средств. При его непосредственном участии разработаны 23 биологически активных добавки к пище на основе аскорбиновой и янтарной кислот, выпускающихся отечественной промышленностью.

Ключевые слова: П.Д. Шабанов; Военно-медицинская академия; Институт экспериментальной медицины; фармакология; психонейроэндокринология; наркология.

Как цитировать

Лебедев А.А. Лидер Санкт-Петербургских фармакологов профессор Петр Дмитриевич Шабанов (к 70-летию со дня рождения) // Психофармакология и биологическая наркология. 2025. Т. 16, № 2. С. 131–140. DOI: 10.17816/phbn682869 EDN: XQUUDF

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn682869>

EDN: XQUUDF

Professor Petr D. Shabanov: A Celebrated Leader in St. Petersburg Pharmacology (on His 70th Anniversary)

Andrei A. Lebedev

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Professor Petr D. Shabanov, Doctor of Sciences in Medicine (born June 30, 1955), is a prominent figure in both Russian and international pharmacology and physiology. As a famous scientist and expert in neuropharmacology of synaptotropic, peptide, and metabolic pharmaceuticals, he has extensively investigated the mechanisms underlying memory, behavior, emotional states, and various forms of addiction. Dr. Shabanov has achieved international recognition for his contributions, as evidenced by his extensive publication portfolio, which includes over 1500 scientific articles, 60 monographs, 60 textbooks, and more than 50 granted patents. He is a founder and permanent editor-in-chief of *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy* (since 2003) and *Psychopharmacology and Biological Narcology* (since 2000). He is an active member of the editorial boards of more than 10 scientific journals. Dr. Shabanov has successfully supervised 36 habilitational and 65 PhD theses, and 22 of his graduates have become professors and heads of profile departments and research laboratories. His scientific career began in 1978 at the Scientific Research Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences in Leningrad, where he worked under the supervision of academician Sergey V. Anichkov, a famous Soviet pharmacologist and member of the USSR Academy of Medical Sciences. In 1982, Petr D. Shabanov successfully defended his Ph.D. thesis in medical sciences, and subsequently earned his doctoral degree in 1992. From 2000 to 2022, he occupied the role of Head of the Department of Pharmacology at the S.M. Kirov Military Medical Academy in St. Petersburg. In 2011, he was elected as Head of the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology at the Institute of Experimental Medicine in St. Petersburg. Dr. Shabanov's primary research areas focus on physiological and pharmacological aspects of memory, emotions, reinforcement, psychoneuroendocrinology, and problems of drug and non-drug addiction. He has developed 9 approved medications, including antihypoxants, neuroprotectors, nootropics, and anti-alcohol drugs. He contributed to the development of 23 biologically active food additives with ascorbic and succinic acids, which are currently manufactured in Russia.

Keywords: Petr D. Shabanov; Military Medical Academy; Institute of Experimental Medicine; pharmacology; psychoneuroendocrinology; narcology.

For citation

Lebedev AA. Professor Petr D. Shabanov: A Celebrated Leader in St. Petersburg Pharmacology (on His 70th Anniversary). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2025;16(2):131–140. DOI: 10.17816/phbn682869 EDN: XQUUDF

Received: 04.06.2025

Accepted: 24.06.2025

Published: 04.07.2025

Имя доктора медицинских наук профессора Петра Дмитриевича Шабанова (рис. 1) хорошо известно среди фармакологов и физиологов у нас в стране и за рубежом. Известный ученый, специалист в области нейрофармакологии синапсотропных, пептидных и метаболических средств, изучения механизмов памяти и поведения, эмоциональных состояний, разных видов зависимости, П.Д. Шабанов снискал свой авторитет и известность многочисленными публикациями научных статей (более 1500), монографий (60), учебных пособий (60), патентов на изобретение (более 50). Он является основателем и неизменным главным редактором журналов «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» (с 2003 г.) и «Психофармакология и биологическая наркология» (с 2000 г.), членом редакционных коллегий и редакционных советов еще более 10 научных журналов. Под его руководством защитили диссертации 36 докторов наук и 65 кандидатов наук, 22 его ученика стали профессорами и возглавляют профильные кафедры и лаборатории. Все это дает основание рассказать более подробно о П.Д. Шабанове как ученом, гражданине и человеке, тем более что с П.Д. Шабановым автора связывает более чем 45-летняя дружба и деловые, научные и творческие отношения.

П.Д. Шабанов родился 30 июня 1955 года в семье инженера Дмитрия Афонасьевича Шабанова и медицинской сестры Валентины Петровны Шабановой (в девичестве Ампилоговой) в небольшом городке Щигры Курской области. Родители были не молоды: отцу на момент рождения исполнилось 50 лет, мать была на 16 лет моложе. Прошли войну. Отец, как сейчас говорят, был работником тыла, а фактически главным инженером Щигровского механического завода, который, волею судеб, в 1941 г. пришлось эвакуировать в г. Орск Оренбургской области, на границу с Казахстаном, там организовывать работу завода для военных нужд. Мать, как медицинский работник, в начале августа 1941 г. была мобилизована и всю войну, вплоть до демобилизации в мае 1946 г., прослужила старшей медицинской сестрой эвакогоспиталя. Закончила службу под г. Вена (Австрия). Обычная советская семья сложилась после войны, в ней родились два сына — Александр в 1949 г. и Петр в 1955 г. В 1972 г. Петр пошел учиться в Щигровскую среднюю школу № 4, которую закончил в 1972 г. с золотой медалью. Затем поступил на лечебный факультет Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, который окончил в 1978 г. по специальности «врач-терапевт». Уже в период учебы Петр Шабанов активно работал в студенческом научном обществе института, сначала на кафедре психиатрии под руководством профессора Ф.И. Случевского, с 4-го курса на кафедре фармакологии, где его наставниками стали кандидат медицинских наук И.В. Томилина и профессор П.П. Денисенко, в то время заведующий кафедрой фармакологии. На кафедре он прошел хорошую школу, работая экспериментально по доклиническому изучению



Рис. 1. П.Д. Шабанов на конференции «Фармакология экстремальных состояний». Санкт-Петербург, 2015 (личный архив автора).

Fig. 1. Petr D. Shabanov at the conference "Pharmacology of extreme conditions." St. Petersburg, 2015 (personal archive of the author).

адаптогена сайтарина из рогов сайгака [1]. Но от предложения поступить в аспирантуру на кафедру профессора П.П. Денисенко Петр Шабанов отказался, его мечтой было поступление в аспирантуру отдела фармакологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины Академии медицинских наук СССР (НИИЭМ АМН СССР), поскольку, еще будучи студентом он был представлен академику АМН СССР С.В. Аничкову, и тот порекомендовал ему работать на кафедре, а после окончания полного курса обучения поступать в аспирантуру НИИЭМ АМН СССР. Так оно и вышло: после окончания института П.Д. Шабанов поступил в аспирантуру отдела фармакологии НИИЭМ АМН СССР, где его научными руководителями стали профессор Ю.С. Бородин и академик С.В. Аничков.

Научным направлением П.Д. Шабанова в те годы стала фармакология памяти — проблема, активно разрабатываемая в НИИЭМ АМН СССР в те годы. Итогом исследований, выполненных в конце 1970-х — начале 1980-х гг., стали кандидатская (1982), а затем и докторская (1992) диссертации. Диссертация на присвоение ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Фармакологический анализ воспроизведения следов памяти у крыс» потребовала разработки подходов, связанных с нарушением формирования памятного следа с помощью разных повреждающих агентов (электрошоки, введение М-холиноблокаторов, ингибиторов синтеза катехоламинов, белка) и способами фармакологического извлечения подавленных следов разными лекарственными средствами активирующей направленности, а также анализ взаимосвязи воспроизведения следов памяти с синтезом РНК в головном мозге. Тематика в то время была абсолютно



Рис. 2. На конгрессе ECNP в Париже (2017). Слева направо: П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, И.Ю. Тиссен (личный архив автора).

Fig 2. ECNP Congress in Paris (2017). From left to right: Petr D. Shabanov, Andrey A. Lebedev, Ilya Yu. Tissen (personal archive of the author).

новой, и П.Д. Шабанов сразу же после защиты кандидатской диссертации продолжил работу в этом направлении, но в аспекте коррекции нарушений памяти. Итогом стала разработка оригинальных представлений о типовых механизмах нарушений памяти. За основу он взял нарушение воспроизведения следов памяти, имея в виду прежде всего ускорение этого процесса (амнестический тип нарушений) или его замедление (гипермнестический тип). Подходы к коррекции разных по сути нарушений, безусловно, подразумевались различные. В результате, проверяя действие разных фармакологических агентов на способность корректировать нарушения памяти, П.Д. Шабанов предложил оригинальную классификацию нарушений памяти и концепцию ноэтиков как средств, оптимизирующих высшие функции мозга. Результаты этих исследований вошли в диссертацию «Нарушения памяти и их фармакологическая коррекция (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание ученой степени доктора медицинских наук в форме научного доклада (1992) и монографии «Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти» (1986), «Нарушения памяти и их коррекция» (1989), «Нетрадиционные методы лечения алкоголизма» (1993) [2].

В 1990-е гг. основным направлением научных изысканий П.Д. Шабанова стало изучение механизмов подкрепления и эмоций. К этим исследованиям П.Д. Шабанова привлек автор этих строк, поскольку к этому времени

более 10 лет изучал эти механизмы в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова НИИЭМ АМН СССР. На основании систематических исследований в этой области и оригинальных экспериментальных находок нами были сформулированы концепция «флуктуирующего градиента» реализации механизмов эмоционального подкрепления (1999) и критических периодов формирования эмоциональных реакций в онтогенезе (2001). Результаты этих исследований обобщены в монографиях «Дофамин и подкрепляющие системы мозга» (2002), «Синдром социальной изоляции» (2004) и «Зоосоциальное поведение млекопитающих» (2006), которые стали настольными книгами для десятков молодых ученых, работающих в этой области.

Особый интерес П.Д. Шабанов проявил к гормональным механизмам регуляции эмоциональной деятельности. Толчком для этих исследований стала его поездка в США в 1990 г., где он принял участие в XX конгрессе международного общества психонейроэндокринологии (ISPNE) и вступил в это общество. Благодаря этому П.Д. Шабанов стал регулярно ездить на конгрессы ISPNE в страны Европы, обзавелся широким кругом знакомств с иностранными учеными, активно поддерживал эти контакты. В 2001 г. он совместно с профессором Н.С. Сапроновым в Санкт-Петербурге организовал региональный конгресс ISPNE, куда приехало более 100 иностранных ученых. Результатом этого мероприятия стали исследования,

доказывающие значительный вклад гормональных механизмов в феномен подкрепления, подтверждающие оригинальные представления о глюкокортикоидных гормонах как эндогенных психостимуляторах (2002), внегипоталамической кортиколибериновой системе управления эмоциями (2004), и позже пептидных (орексиновых, грелиновых и кисспептиновых) механизмах химических и нехимических видов зависимости (2014). Последние стали изучаться после нашего совместного участия в конгрессе Европейского общества нейропсихофармакологии (ECNP) в 2009 г. в Париже (Франция), где впервые состоялся специальный симпозиум по грелинам. Возвращаясь с конгресса, мы приняли решение работать в этой области, и уже через 2 года стали полноценными участниками исследований по изучению пептидных механизмов (орексинов и грелинов) в подкреплении и зависимости (рис. 2). Данные исследований по гормональным механизмам поведения и эмоций были первоначально обобщены в коллективной монографии «Основы нейроэндокринологии» (в соавт. с В.Г. Шаляпиной, 2005), позднее в совместной монографии «Гормональные механизмы подкрепления» (2008) и, наконец, капитальных трудах «Психонейроэндокринология» (2010) и «Психонейроэндокринология-2024: новые тенденции развития» (2025).

В исследованиях П.Д. Шабанова ведущее место занимают методические приемы с использованием фармакологических анализаторов физиологических реакций. В этом отношении П.Д. Шабанов следует традициям, заложенным его великим предшественником по кафедре фармакологии Военно-медицинской академии И.П. Павловым. Так, в докладе на фармакологической секции Общества русских врачей «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарственных веществ», И.П. Павлов напишет: «На огромной территории медицинского знания фармакология представляется... пограничной областью, где происходит особенно оживленный обмен услуг между естественнонаучной основой медицины — физиологией и специально медицинским знанием — терапией...» [3]. Этим заветам П.Д. Шабанов следовал на протяжении всей научной жизни.

В 2000 г. П.Д. Шабанов был избран заведующим кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, которую он возглавлял 22 года и затем перешел на должность профессора кафедры. До этого П.Д. Шабанов уже пробовал себя в сфере преподавательской деятельности, занимая должности профессора в Университете педагогического мастерства Комитета по образованию Санкт-Петербурга, на кафедре наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, кафедре фармакологии Института медицинского образования Новгородского государственного университета. Эта работа дала ему навыки чтения лекций, работы со студентами и слушателями-врачами. Но научная деятельность всегда была приоритетной для Шабанова-ученого.



Рис. 3. За написанием статьи с А.А. Лебедевым (2017) (личный архив автора).

Fig. 3. Writing an article with Andrey A. Lebedev (2017) (personal archive of the author)..

В области методологии фармакологических исследований научные интересы П.Д. Шабанова всегда были связаны с изысканием и изучением новых фармакологических средств, влияющих на процессы памяти, препаратов ноотропного действия, соединений антигипоксической и антиоксидантной направленности, проблемами лекарственной зависимости. Так, изучая механизмы гипоксии и жизнеобеспечения в экстремальных условиях, П.Д. Шабанов использует подходы и представления молекулярной физиологии и фармакологии. Это нашло отражение в серии опубликованных им монографий совместно с сотрудниками кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (в соавт. с И.В. Зарубиной и др.): «Молекулярная фармакология антигипоксантов» (2004), «Гипоксия и карнитин» (2003), «Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы» (2002), «Антигипоксанта при черепно-мозговой травме» (2006), «Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга» (2008) и, наконец, в капитальном издании «Метаболические корректоры гипоксии» (2010) [4], где П.Д. Шабанов сформулировал обобщенные требования к антигипоксантам, обосновал области их практического применения, доказал целесообразность сочетания антигипоксического и антиоксидантного действия при создании новых средств антигипоксической направленности (рис. 3). Клеточные механизмы действия лекарственных средств с применением специальных технических приемов изучения функционирования нервных клеток подробно описаны в его монографиях «Мембранотропное действие фармакологических средств» (2010); «Фармакология ионных каналов» (2012) и «Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств» (2014), вносящих крупный вклад в современную молекулярную фармакологию [4].

П.Д. Шабанов широко известен своими трудами в области изучения лекарственной зависимости (аддикции). Эти вопросы всегда интересовали П.Д. Шабанова: еще



Рис. 4. П.Д. Шабанов дома в рабочем кабинете (2025) (личный архив автора).

Fig. 4. Petr D. Shabanov at his study room (2025) (personal archive of the author).

работая в 1980-х гг. в лаборатории молекулярной фармакологии алкоголизма под руководством профессора Ю.С. Бородинки, он уделял много внимания вопросам моделирования зависимости от этанола у животных и молекулярным механизмам формирования зависимости. Дальнейшему развитию П.Д. Шабановым этого направления научного поиска способствовала работа профессором кафедры наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (1998–2010). По этому направлению им опубликованы фундаментальные монографии «Биология алкоголизма» (1998); «Руководство по наркологии» (1998, переизд. 1999); «Наркомании: патопсихология, клиника, лечение» (2000, 2-е изд., доп. и перераб., 2001); «Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия» (2002); «Основы наркологии» (2002); «Наркология» (2003); «Новое в лечении алкоголизма», 2004), «Психофармакология» (2008, 2 изд.), «Иммунонаркология» (2008); «Наркология: практическое руководство для врачей» (2012); «Дофаминергические механизмы алкогольной зависимости» (2014), где автор на основании изучения механизмов формирования зависимости обосновывает представления о возможности биологической профилактики алкоголизма, наркоманий и нелекарственных видов зависимости.

Особое направление исследований П.Д. Шабанова составляет физиология и фармакология экстремальных состояний. Значительный раздел этих исследований посвящен острой и хронической гипоксии, токсическому отеку легких, иммунологии и биохимии токсических воздействий, вибрационно-обусловленной патологии, астеническим состояниям и нейродегенеративным болезням мозга. Такая широта охвата проблем связана с длительным (более 20 лет) исполнением обязанностей главного фармаколога Министерства обороны РФ (2001–2022) и главного клинического фармаколога Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (2001–2018). В обобщенном виде результаты этих исследований вошли в монографии «Патогенез токсического отека легких» (в соавт. с П.А. Торкуновым, 2007); «Острая гипоксия: механизмы формирования и коррекция антиоксидантами» (в соавт. с А.В. Евсеевым, 2008); «Фармакологическая коррекция токсического отека легких» (в соавт. с П.А. Торкуновым, 2008); «Травматический токсикоз и антитоксические средства» (в соавт. с И.В. Зарубиной, 2014); «Вибрация и вибропротекторы» (в соавт. с В.В. Воробьевой, 2014) [5].

С возвращением в ИЭМ в качестве руководителя отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова в 2011 г. П.Д. Шабанов активно продолжил публиковать работы по актуальным проблемам медицины. В эти годы в свет выходят монографии «Минимальная дисфункция мозга» (в соавт. с В.В. Глущенко, 2013), «Ганглиозиды и сиапидазы в физиологических и патологических реакциях организма» (в соавт. с С.Н. Прошиным, 2014), «Фармакология новых холинергических средств (фармакология — клинике)» (в соавт. с Н.А. Лосевым, Н.С. Сапроновым и Л.К. Хныченко), «Не-нейрональный ацетилхолин печени» (в соавт. с В.И. Тихановым, 2020); «Фармакология производных таурина» (в соавт. с Н.А. Лосевым, Н.С. Сапроновым и Л.К. Хныченко, 2021), «Фармакотерапия астенического синдрома метаболическими средствами» (в соавт. с Г.В. Бузник и А.А. Байрамовым, 2021), «Фармакология работоспособности, стресспротекторов и противоукачивающих средств» (2022) (рис. 4).

П.Д. Шабанов — автор и соавтор ряда учебников для высшей школы: «Психофармакология» (2008, 2 изд.), «Физиология военного труда» (2011), «Наркология» (2-е изд., перераб. и доп., 2012), «Нейрофармакология: электронный учебник», 2012), «Клиническая фармакология: академический курс для студентов и врачей» (в соавт. с В.В. Воробьевой, 2020), «Нейрофизиология: основы курса» (в соавт. с А.А. Лебедевым, 2019), «Нейрофизиология: основной курс» (совместно с А.А. Лебедевым, 2022), написанных в соответствии с требованиями Государственного образовательного стандарта РФ [6].

П.Д. Шабанов является разработчиком 9 внедренных в практику лекарственных препаратов (Метапрот®, Трекрезан®, Ропрен®, Пирамил®, Гисперутозан®, Мидалон®, Анторекс® Агрелакс, Эварадикс) из группы антигипоксантов, нейропротекторов, ноотропов и противоалкогольных

средств. Кроме того, П.Д. Шабанов разработал 23 биологически активных добавки к пище на основе аскорбиновой и янтарной кислот, выпускающихся отечественной промышленностью (Аскорбинка с железом, цинком, магнием, калием и магнием, глицином, янтарной кислотой и др.).

П.Д. Шабанов относится к ученым, не только много и активно работающим экспериментально, но и активно пишущим: он опубликовал более 2300 научных работ, включая более 1100 научных работ, индексируемых в РИНЦ, в их числе 62 монографии, 63 учебно-методических пособия, более 800 журнальных статей, индексируемых в международных базах цитирования Web of Science, Scopus и PubMed. Индекс Хирша П.Д. Шабанова (РИНЦ) составляет 34, индекс цитирования — 1083. По индексу цитирования П.Д. Шабанов в течение многих лет (2016–2023) входит в первую сотню наиболее цитируемых ученых России.

П.Д. Шабанов — признанный изобретатель, автор и соавтор 52 патентов РФ на изобретение, неоднократный участник международного салона промышленной собственности «Архимед», где его работы были награждены гран-при (2009), золотой (2005, 2007, 2008, 2010), серебряными (2004, 2005, 2009, 2011, 2013) и бронзовыми (2009, 2013) медалями, а также были отмечены дипломами почтения и благодарностями (2002, 2003, 2004, 2012, 2014, 2016), автор и соавтор более 100 рационализаторских предложений.

Как уже отмечалось выше, П.Д. Шабанов сформировал свою научную школу, которая стала известной не только в России, но и за рубежом. Под его руководством защищено 36 докторских и 65 кандидатских диссертаций, 22 его ученика стали профессорами и возглавили профильные кафедры, научные лаборатории и отделы как в России (Санкт-Петербург, Москва, Великий Новгород, Смоленск, Брянск, Псков, Иркутск, Благовещенск), так и в странах СНГ (Казахстан, Таджикистан).

Находящиеся на передовых рубежах науки исследования лаборатории П.Д. Шабанова неоднократно получали поддержку Российского фонда научных исследований (РФФИ, 11 грантов), Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда. Это позволяет П.Д. Шабанову и его сотрудникам неизменно участвовать в работе ведущих научных форумов в России и за рубежом и представлять там данные научных исследований.

П.Д. Шабанов ведет активную общественную работу. В разные годы он был избран членом проблемной комиссии РАН по обмену веществ, членом и заместителем председателя Правления Санкт-Петербургского общества физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М. Сеченова, членом Президиума Российского общества фармакологов, председателем Санкт-Петербургского фармакологического общества (с 2018 г.), председателем Российской ассоциации психонейроэндокринологии (с 2007 г.), активным членом международного общества



Рис. 5. Выступление на I Пленуме Российского научного общества фармакологов в Рязани 23 мая 2025 г. Справа — президент Российского научного общества фармакологов профессор М.В. Покровский (личный архив автора).

Fig. 5. Speech at the 1st Plenary Session of the Russian Scientific Society of Pharmacologists, Ryazan, May 23, 2025. On the right is Professor M.V. Pokrovsky, the President of the Russian Academy of Sciences (personal archive of the author).

психонейроэндокринологии, Бразильского общества нейроэндокринологов, Венгерского общества физиологов, Европейского общества нейроэндокринологов, Европейской коллегии нейропсихофармакологии, международного общества «Стресс и поведение». В течение многих лет входил в состав нескольких специализированных диссертационных советов по защите докторских диссертаций (Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ИЭМ, Санкт-Петербургского государственного университета, Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Ставропольского государственного университета).

П.Д. Шабанов активно участвует в издательской деятельности, являясь главным редактором журналов «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» и «Психофармакология и биологическая наркология», членом редколлегии и редсоветов журналов «Экспериментальная и клиническая фармакология», «Медицинский академический журнал», «Наркология», «Вестник Российской военно-медицинской академии», «Нейронауки», «Медико-биологические и социально-психологические

проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях», «Вестник Смоленской государственной медицинской академии», «Клиническая патофизиология», «Вопросы наркологии Казахстана» (Казахстан), *International Journal of Addiction Research* (Черногория), *CEPNESP Bulletin* (Бразилия) и др.

П.Д. Шабанов награжден 12 медалями, включая юбилейные государственные и ведомственные награды Министерства обороны РФ, Министерства науки и высшего образования, Министерства здравоохранения РФ, Российской академии наук, медали медицинских обществ (имени академика С.В. Аничкова, имени профессора А.А. Лихачева, имени основателя отечественной фармакологии Н.П. Кравкова, медаль С.П. Боткина, медаль И.П. Павлова).

П.Д. Шабанов активно трудится на благо нашей Родины, качественно выполняя государственное задание и воспитывая молодых ученых как своим примером, так и примером своих предшественников (рис. 5). От лица всех сотрудников отдела фармакологии им. С.В. Аничкова ИЭМ, друзей и коллег желаю Петру Дмитриевичу Шабанову здоровья, активного долголетия и успехов на научном и преподавательском поприще.

СПИСОК МОНОГРАФИЙ И РУКОВОДСТВ П.Д. ШАБАНОВА, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 1986–2025 гг.

1. Бородин Ю.С., Шабанов П.Д. Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти. Л.: Наука, 1986. 150 с.
2. Шабанов П.Д., Бородин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция. Л.: Наука, 1989. 127 с.
3. Гриненко А.Я., Крупницкий Е.М., Шабанов П.Д., Красавин Л.А., Бородин Ю.С. Нетрадиционные методы лечения алкоголизма. СПб.: Гиппократ, 1993. 192 с.
4. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. СПб.: Лань, 1998. 272 с.
5. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. СПб.: Лань, 1998. 350 с.
6. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. Изд. 2-е. СПб.: Лань, 1999. 352 с.
7. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация. СПб.: Лань, 2000. 368 с.
8. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Лань, 2002. 462 с.
9. Шабанов П.Д. Основы наркологии. СПб.: Лань, 2002. 560 с.
10. Шабанов П.Д. Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы. Акт. Речь на 2-х Лазаревских чтениях. СПб.: ВМедА, 2002. 72 с.
11. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия. СПб.: Элби-СПб, 2002. 192 с.
12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. 208 с.
13. Шабанов П.Д. Наркология: Практическое руководство для врачей. М.: Гэотар-Мед, 2003. 560 с.
14. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Припутина Л.С. Гипоксия и карнитин. Фармакологические свойства карнитина и перспективы его использования в клинической практике. СПб.: ВМедА, 2003. 80 с.
15. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Н-Л, 2004. 368 с.
16. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. СПб.: Элби-СПб, 2004. 208 с.
17. Shabanov P.D. Rehabilitation of drug addicts: social and clinical profiles. Saint Petersburg: Elbi-SPb, 2004. 160 p.
18. Шабанов П.Д., Базиленко И.Б., Павленко В.П. Новое в лечении алкоголизма: клиническая фармакология пропротена-100. СПб.: ВМедА, 2004. 88 с.
19. Шаляпина В.Г., Шабанов П.Д. (ред.) Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2005. 472 с.
20. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. СПб.: Элби-СПб, 2006. 160 с.
21. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. СПб.: Элби-СПб, 2006. 208 с.
22. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб, 2007. 368 с.
23. Большой практикум по физиологии человека и животных / Под ред. А.Д. Ноздрачева. В 2-х т. Т.1: Физиология нервной, мышечной и сенсорных систем: учеб. пособие для студ. вузов / [Ноздрачев А.Д., Марков А.Г., Поляков Е.Л., Алексеев Н.П. ... Шабанов П.Д., Январева И.Н.]. М.: Изд. дом «Академия», 2007. 608 с.
24. Торкунов П.А., Шабанов П.Д. Патогенез токсического отека легких. СПб.: Элби-СПб, 2007. 176 с.
25. Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Парфенов Э.А., Евсеева М.Л. Острая гипоксия и ее коррекция антиоксидантами. СПб.: Элби-СПб, 2007. 176 с.
26. Игнатов Ю.Д., Сапронов Н.С., Шабанов П.Д. (ред.) Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки). СПб.: Элби-СПб, 2007. 416 с.
27. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб, 2008. 416 с.
28. Цыган В.Н., Шабанов П.Д., Степанов А.В., Акперов Э.К., Востриков В.В., Мещеров Ш.К., Стрельцов В.Ф., Соколов А.Г., Мокеева Е.Г. Иммунонаркологи. СПб.: Элби-СПб, 2008. 224 с.
29. Торкунов П.А., Земляной А.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция токсического отека легких. СПб.: Элби-СПб, 2008. 176 с.
30. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Н-Л, 2008. 384 с.
31. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. СПб.: Элби-СПб, 2008. 272 с.
32. Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. Смоленск-СПб.: Элби-СПб, 2008. 176 с.
33. Пептидные нейропротекторы / Под ред. А.А. Каменского, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2009. 256 с. (С. 74–108, 219–239).
34. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. СПб.; Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. 528 с.

35. Шабанов П.Д., Сапронов Н.С. (ред.) Психонейроэндокринология. СПб.: Информ-навигатор, 2010. 984 с. (С. 5–8, 23–213, 981–982).
36. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. 916 с.
37. Шабанов П.Д. Наркология. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2012. 832 с.
38. Вислобоков А.И., Борисова С.А., Шабанов П.Д. Фармакология ионных каналов. СПб.: Информ-Навигатор, 2012. 500 с.
39. Глущенко В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга. М.: Бином, 2013. 320 с.
40. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Травматический токсикоз и антитоксические средства. СПб.: Информ-Навигатор, 2014. 412 с.
41. Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Дофаминергические механизмы алкогольной зависимости. СПб.: Арт-экспресс, 2014. 256 с.
42. Прошин С.Н., Шабанов П.Д. Ганглиозиды и сиалидазы в физиологических и патологических реакциях организма. СПб.: Арт-экспресс, 2014. 207 с.
43. Вислобоков А.И., Шабанов П.Д. Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств. СПб.: Информ-навигатор, 2014. 624 с.
44. Шабанов П.Д. Клиническая фармакология антигипоксантов и адаптогенов // Victims in Emergency Situations: Management, Trauma and PTSD, Pharmacology, Rehabilitation, Innovation / Ed. by R.A. Nigmezyanov, L.A. Glaznikov. New York: Xlibris, 2014. P. 739–782.
45. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрация и вибропротекторы. Сер.: Фармакология экстремальных состояний в 12 тт. Т.6. СПб.: Информ-Навигатор, 2014. 412 с.
46. Лосев Н.А., Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Шабанов П.Д. Фармакология новых холинергических средств (фармакология — клиника). СПб.: Art-Xpress, 2015. 368 с.
47. Шабанов П.Д. Н.П. Кравков в Военно-медицинской академии. СПб.: Art-Xpress, 2015. 256 с.
48. Шабанов П.Д. Клиническая фармакология синтетических адаптогенов, антигипоксантов и актопротекторов. Их применение в чрезвычайных ситуациях // Медицина чрезвычайных ситуаций. Организация. Клиника. Диагностика. Лечение. Реабилитация. Инновации. Т.2 / Под ред. Р.А. Нигмедзянова, Л.А. Глазникова. Казань: изд-во Казан. ун-та, 2015. С.320–443.
49. Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Морфология ишемизированного мозга. СПб.: Арт-экспресс, 2018. 208 с.
50. Лебедев А.А., Русановский В.В., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Нейрофизиология. Основы курса (УМО). М.: КНОРУС, 2019. 232 с.
51. Ноздрачев А.Д., Тихонов А.А., Поляков Е.Л., Богомазов Г.Г., Шабанов П.Д. Дом ученых: начало пути в документах и фактах (к 100-летию со дня основания). СПб.: Арт-экспресс, 2020. 304 с.
52. Талибов А.Х., Ноздрачев А.Д., Шабанов П.Д. Функциональная кардиология в спорте. Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2020. 240 с.
53. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Не-нейрональный ацетилхолин печени. М.: Рос. акад. наук, 2020. 260 с.
54. Шабанов П.Д., Бузник Г.В., Байрамов А.А. Фармакотерапия астенического синдрома метаболическими средствами. СПб.: Арт-экспресс, 2020. 76 с.
55. Шабанов П.Д., Воробьева В.В. Клиническая фармакология. Академический курс для студентов и врачей. СПб.: Арт-экспресс, 2020. 696 с.
56. Шабанов П.Д., Орлов Ф.А., Тутеева В.В., Орлова Е.Ф., Удалова В.Ю. Лекарственные средства, применяемые в гематологии: классификация и описание препаратов // Рациональная фармакотерапия в гематологии / Под ред. О.А. Рукавицына. М.: Литтерра, 2021. С. 549–782.
57. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С., Шабанов П.Д. Фармакология производных таурина. СПб.: Арт-экспресс, 2021. 280 с.
58. Лебедев А.А., Русановский В.В., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Нейрофизиология. Основной курс: Изд. 2-е. М.; Берлин: Директ-медиа, 2022. 272 с.
59. Рукавицын О.А., Шабанов П.Д., Орлов Ф.А. Классификация лекарственных средств, применяемых в гематологии // Гематология: национальное руководство / Под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 916 с. С. 815–816. DOI: 10.33029/9704-8188-2-GEM-2024-1-916
60. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Холинергические механизмы регуляции функций печени. СПб.: Арт-экспресс, 2024. 352 с.
61. Мокренко Е.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Воспаление и иммуномодуляторы. СПб.: Арт-экспресс, 2025. 280 с.
62. Психонейрофармакология-2024: новые тенденции развития / Под ред. П.Д. Шабанова. СПб.: Арт-экспресс, 2025. 544 с.
63. Шабанов П.Д. Н.П. Кравков в Военно-медицинской академии. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Арт-Xpress, 2025. 272 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. А.А. Лебедев — анализ данных, написание статьи, разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена по личной инициативе автора без дополнительного финансирования.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.A. Lebedev: data analysis, writing—original draft, review & editing, conceptualization.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The source of financing. This work was carried out on the personal initiative of the author without additional finance funding.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the standard procedure. Two external reviewers, and a member of the editorial board participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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: 10.17816/phbn641857 EDN: LBYERM
2. Shabanov PD. The history of the department of pharmacology, Institute of Experimental Medicine (to the 100th anniversary of the department). *Psychopharmacology and Biology Narcology*. 2023;14(3):169–184. doi: 10.17816/phbn567967 EDN: WUFDFF
3. Shabanov PD. I.P. Pavlov as an experimental pharmacologist (to the 275th anniversary of the department of pharmacology of the Military Medical Academy). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2022;13(4):93–104. doi: 10.17816/phbn321340 EDN: TCPXAY
4. Shabanov PD. Department of pharmacology at the Imperial Medical and Surgical Academy: the first 100 years (1798–1898). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(1):23–39. doi: 10.17816/phbn321614 EDN: PNMRVN
5. Shabanov PD. Department of pharmacology of the Military Medical Academy in the 21st century: new achievements based on historical traditions (2000–2023). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):263–284. doi: 10.17816/phbn623094 EDN: BEXXZK
6. Shabanov PD. Department of pharmacology of the Imperial Medical and Surgical (Military Medical) Academy: history of the second century of existence (1899–2000). *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(2):113–138. doi: 10.17816/phbn501756 EDN: GJTYPM

ОБ АВТОРЕ

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор;
Институт экспериментальной медицины;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

AUTHOR INFO

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biology), Professor;
Institute of Experimental Medicine;
address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru