

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 разнообразные виды 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

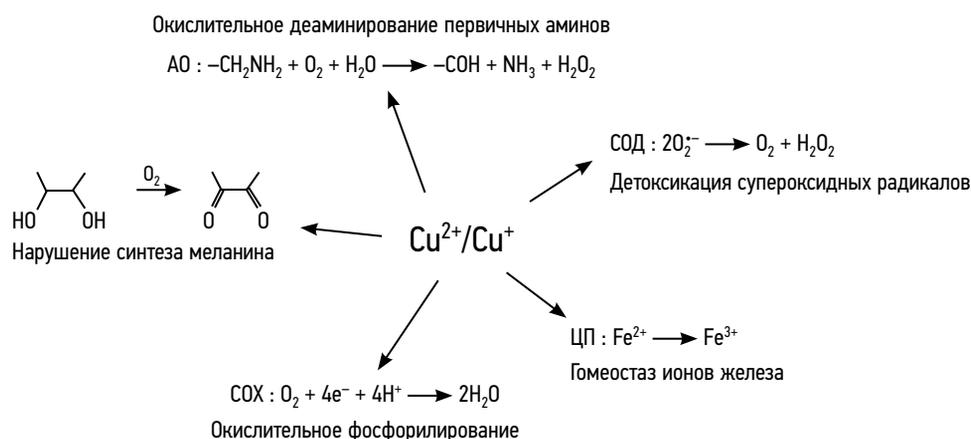


Рис. 1. Физиологические процессы, описывающие окислительно-восстановительную активность меди. АО — аминоксидаза; COX — цитохром с-оксидаза; ЦП — церулоплазмин; СОД — супероксиддисмутаза (с изменениями по М. Bisaglia и соавт. [68]).

Fig. 1. Physiological processes involving the redox activity of copper. АО, 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 оксиредуктазную 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]. Продемонстрировано, 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 специфичных 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].

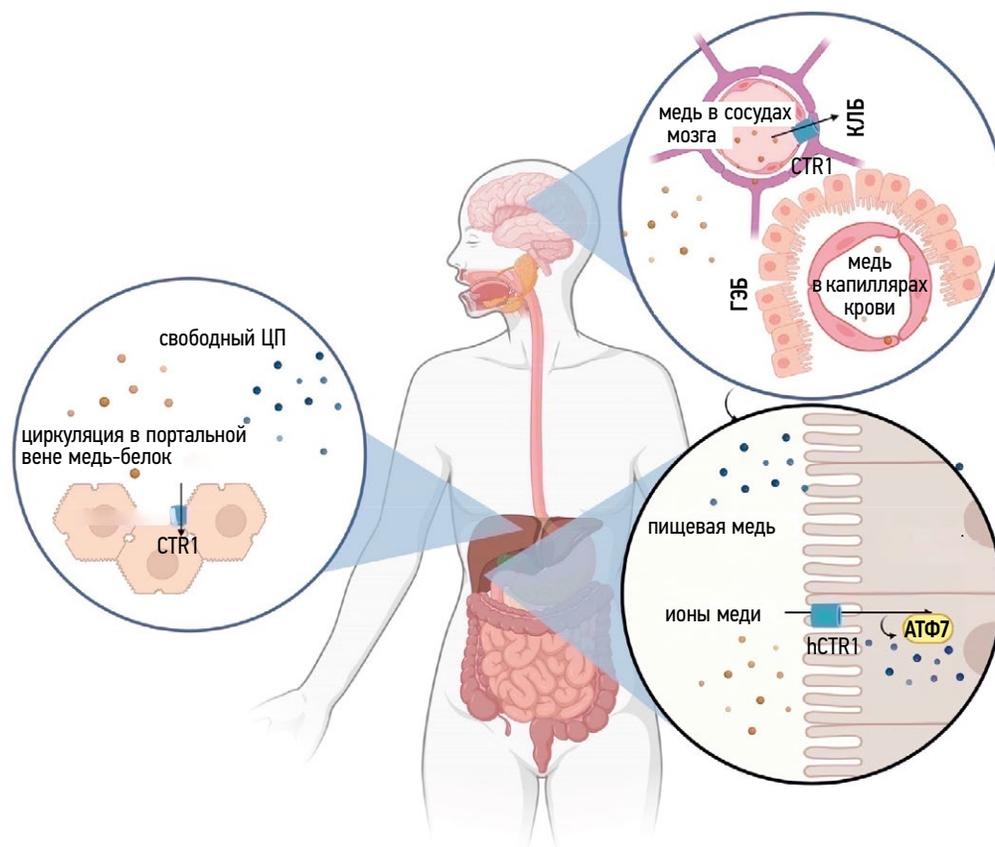


Рис. 2. Схема метаболизма меди в организме человека. ГЭБ — гемато-энцефалический барьер; КЛБ — кровь-ликворный барьер (B-CFF); CTR1 — транспортер меди в клетках сосудов печени; ЦП — церулоплазмин; hCTR1 — транспортер ионов меди в желудочно-кишечном тракте (с изменениями по M. Bisaglia и соавт. [68]).

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]).

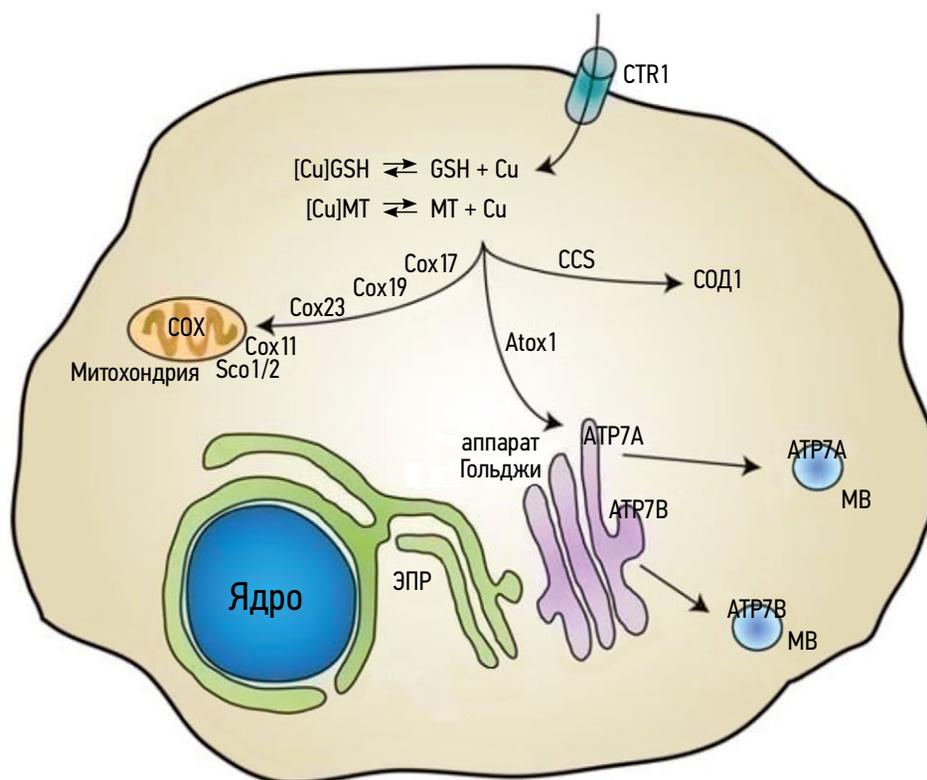


Рис. 3. Внутриклеточные процессы, сопряженные с окислительно-восстановительной деятельностью меди. ЭПР — эндоплазматический ретикулум; GSH — глутатион; CTR1 — транспортер меди; ATP7A, ATP7B — АТФазы 7А и 7В; Atox1 — транспортер ионов меди; CCS — шаперон меди; COX — цитохром с-оксидаза; MB — микровезикула; MT — металлотионеин; SOD1 — супероксиддисмутаза (с изменениями по M. 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; SOD, 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 кровотока 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 (-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 мкМ [56, 57] и где он стабилизируется благодаря низкому значению рН 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, H₂O₂ и гидроксильный

радикал *O₂⁻ [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. Monzañi 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 А-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 патологическим 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, принимая α-спиральную конформацию [67]. При патологических состояниях белок агрегируется в олигомеры и фибриллы, образуя токсичные амилويدогенные конформации, особенно богатые структурами из β-слоев [67].

Одна из основных причин нейродегенерации у пациентов с БП — внутриклеточное накопление α-синуклеина в нейронах. К.М. 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-суп. Повышенная экспрессия *FAM171A2* способствует эндоцитозу фибрилл α-суп и усугубляет распространение и нейротоксичность патологии, связанной с α-суп. Нейроспецифическое

подавление экспрессии FAM171A2 оказывает защитное действие. Механистически внеклеточный домен 1 FAM171A2 взаимодействует с C-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 C-концевой области, между остатками 116–127 [71, 72].

В дополнение к сайту связывания с C-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 C-концах, с сопоставимым сродством к меди в микромолярном диапазоне. Первый сайт связывания включает атомы серы тиазолиновых групп Met1 и Met5, тогда как в другом сайте

тиазолиновые 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.

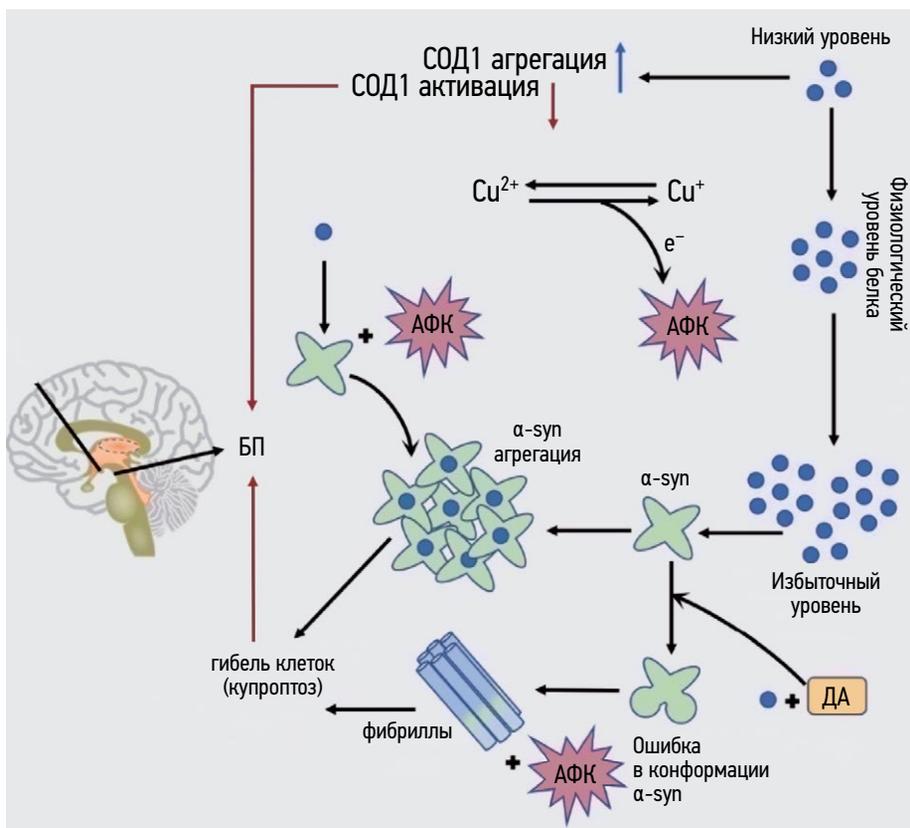


Рис. 4. Взаимодействие с ионами меди в событиях купроптоза в патогенезе болезни Паркинсона. α-syn — альфа-синуклеин; БП — болезнь Паркинсона; АФК — активная форма кислорода; ДА — дофамин. © 2025 Neural Regeneration Research. Изображение адаптировано с изменениями из [doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00642].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

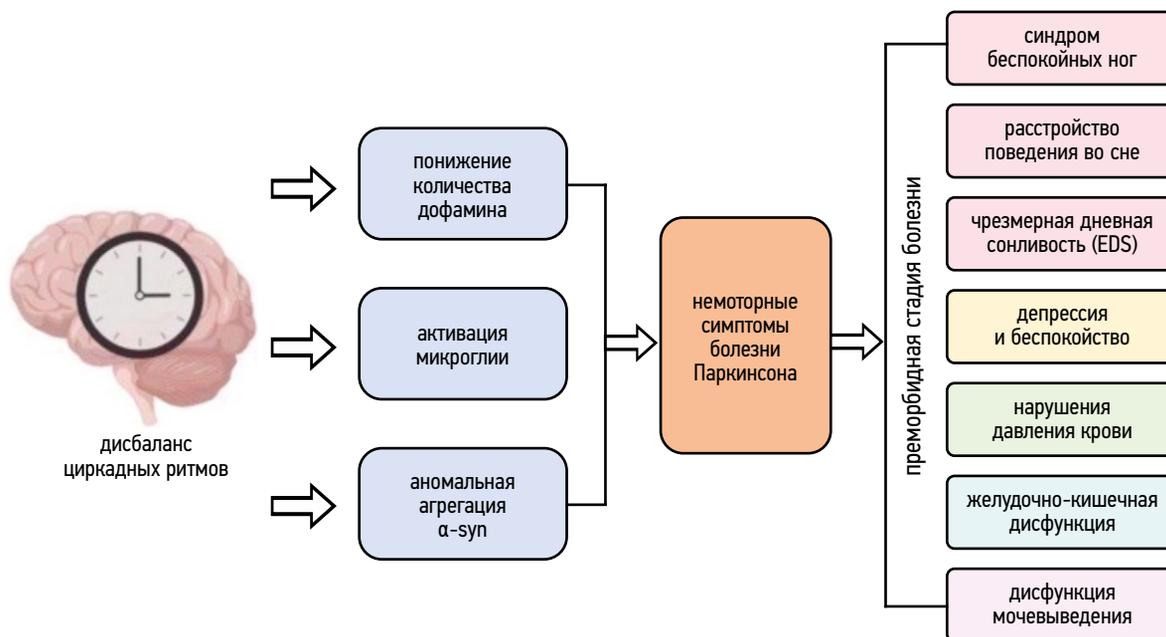


Рис. 5. Схема влияния циркадных ритмов на немоторные симптомы болезни Паркинсона.

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

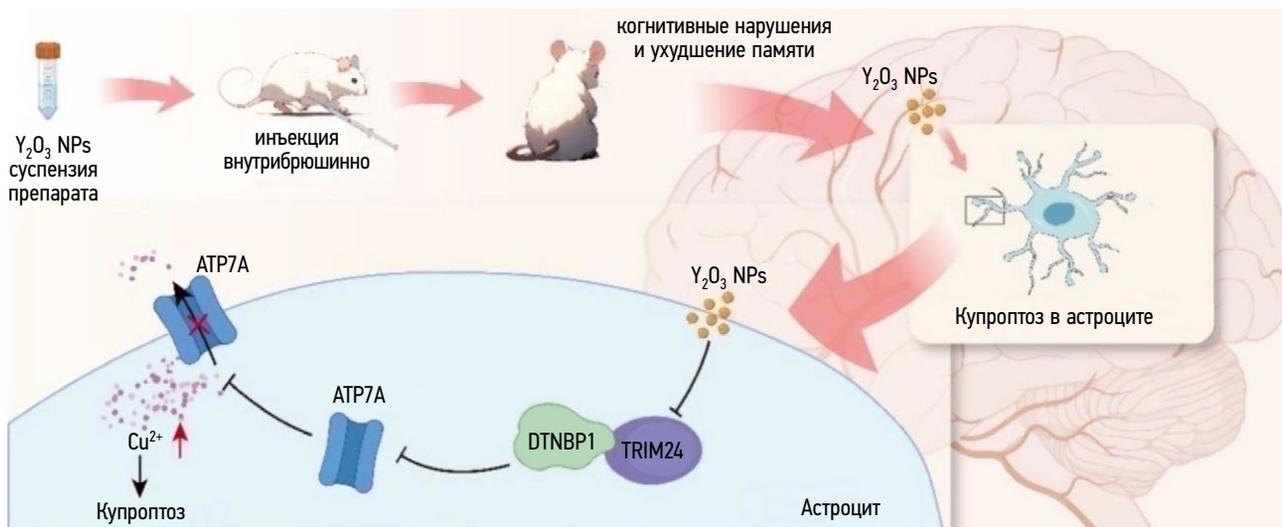


Рис. 6. Предполагаемая схема событий купроптоза в астроцитах в присутствии оксида итрия. Y_2O_3 NPs — наночастицы оксида итрия; TRIM24, DTNBP1 — ингибиторы переноса меди (с изменениями по Z. Chen и соавт. [97]).

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 присущи 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].

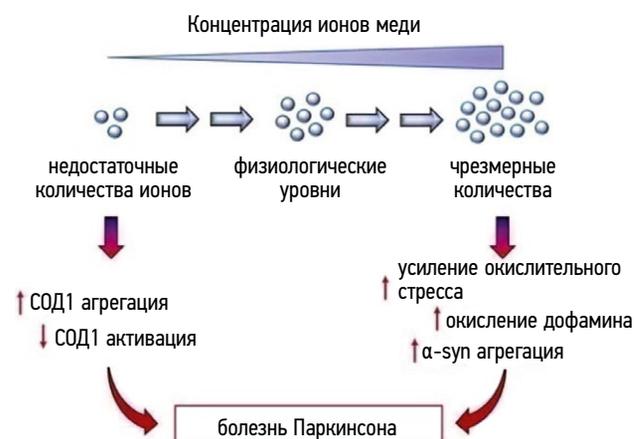


Рис. 7. Дисрегуляция гомеостаза меди в патогенезе болезни Паркинсона. α-суп — альфа-синуклеин.

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

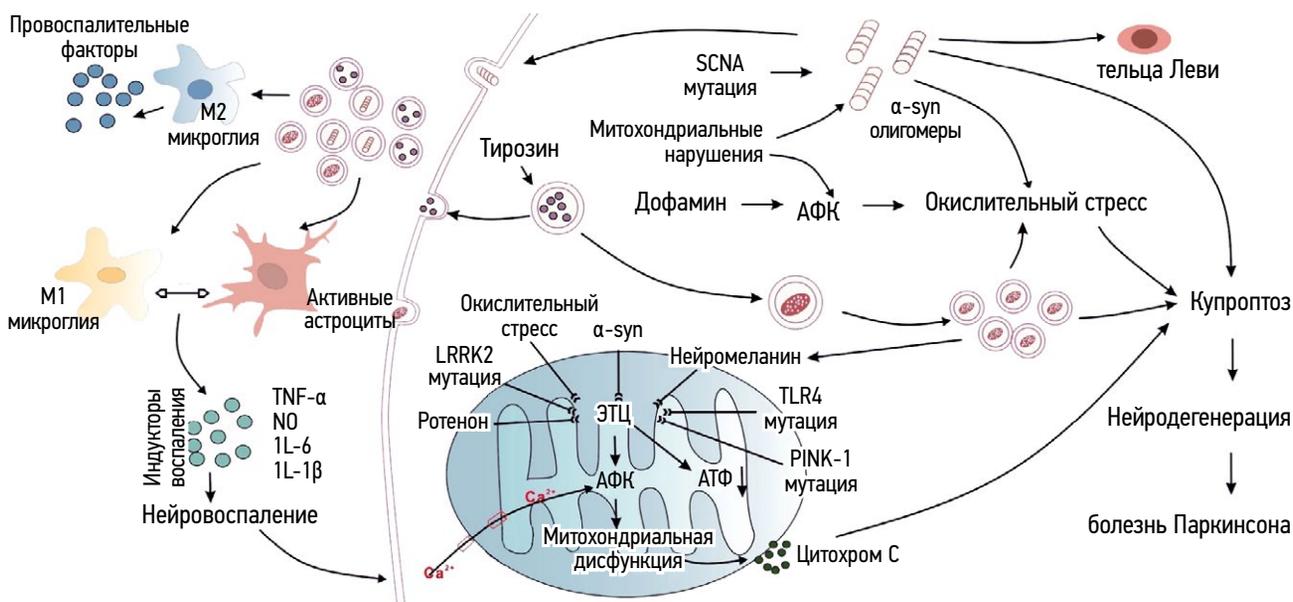


Рис. 8. Обобщенная схема механизма регуляции меди и купроптоза в патогенезе болезни Паркинсона. TNF- α — ФНО- α ; ЭТЦ — электрон-транспортная цепь митохондрий; NO — оксид азота; IL-6, IL-1 β — интерлейкины.

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-1 β , 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 полостом 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. Chukhlovin, 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: QBAIMZ
- 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 mettam 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: AWVSDN
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 Parkin-

- 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: ANGVPN
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. *Bratislav 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, Beltramini 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: OAOFOAB
- 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, Chukhlovin 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, Siegelaar 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: UVTOVT
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: ADNIFYZ
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