



Митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Паркинсона: современные представления и потенциальные терапевтические стратегии

Н.Г. Жукова, Ю.В. Колобовникова, З.Ф. Сайфитдинхужаев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Аннотация

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее экстрапирамидное заболевание, характеризующееся биodeградацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции. Прогнозируется, что общее число пациентов с диагнозом БП к 2030 г. в мире увеличится более чем в 2 раза, что неизбежно приведёт к большой материальной нагрузке на систему здравоохранения. Прогрессирование заболевания характеризуется стойкой дезадаптацией пациентов во всех сферах жизни и, как следствие, потерей человеческих ресурсов. Около 85–90% случаев БП являются спорадическими и имеют мультифакториальную природу. Оставшиеся 10–15% являются семейными формами с традиционными формами наследования. Современные исследования доказывают различные механизмы развития заболевания, однако всё больше данных подтверждают решающую роль митохондриальной дисфункции в развитии БП.

Цель обзора – рассмотреть ключевые патогенетические механизмы митохондриальной дисфункции в контексте патогенеза заболевания. Нами проведён поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Web of Science за последнее 20 лет с использованием ключевых слов и словосочетаний: болезнь Паркинсона, нейродегенерация, патофизиология, митохондриальная дисфункция, биоэнергетика, митофагия, патогенетическая терапия.

В обзоре подробно рассмотрены факторы, индуцирующие митохондриальную дисфункцию, а также влияние митохондриальной дисфункции на развитие БП. Представлены потенциальные терапевтические стратегии, сопряжённые с митохондриальной дисфункцией.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейродегенерация; патофизиология; митохондриальная дисфункция; биоэнергетика; митофагия; патогенетическая терапия

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

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

Адрес для корреспонденции: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2. Сибирский государственный медицинский университет. E-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com. Сайфитдинхужаев З.Ф.

Для цитирования: Жукова Н.Г., Колобовникова Ю.В., Сайфитдинхужаев З.Ф. Митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Паркинсона: современные представления и потенциальные терапевтические стратегии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):74–81.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1219>

EDN: <https://elibrary.ru/KHXLY>

Поступила 25.10.2024 / Принята в печать 04.12.2024 / Опубликовано 30.06.2025

Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Parkinson Disease: Current Concepts and Potential Therapeutic Strategies

Natalia G. Zhukova, Julia V. Kolobovnikova, Zaynutdinkhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract

Parkinson disease (PD) is a progressive extrapyramidal disorder characterized by the biodegradation of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The total number of patients diagnosed with PD worldwide is expected to more than double by 2030, inevitably placing a significant financial burden on healthcare systems. The progression of the disease leads to persistent maladjustment in all aspects of the patient's life, resulting in

a loss of human resources. Approximately 85–90% of PD cases are sporadic and multifactorial. The remaining 10–15% are familial forms with conventional inheritance patterns. Current research suggests multiple mechanisms for PD development, but increasing evidence supports a critical role of mitochondrial dysfunction in PD pathogenesis.

The aim of this review was to discuss the key pathogenetic mechanisms of mitochondrial dysfunction in PD pathogenesis. The following keywords and phrases (both in Russian and English) were used to search databases such as eLIBRARY.RU, PubMed, and Web of Science for full-text articles in Russian and English published over the last 20 years: Parkinson disease, neurodegeneration, pathophysiology, mitochondrial dysfunction, bioenergetics, mitophagy, pathogenetic therapy.

The review describes the factors that cause mitochondrial dysfunction and its impact on PD. Potential therapeutic strategies targeting mitochondrial dysfunction are also described.

Keywords: Parkinson disease; neurodegeneration; pathophysiology; mitochondrial dysfunction; bioenergetics; mitophagy; pathogenetic therapy

Source of funding. The study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 2, Moskovsky tract, Tomsk, Russia, 634050. Siberian State Medical University.

E-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com. Zaynutdinkhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev.

For citation: Zhukova N.G., Kolobovnikova J.V., Sayfitdinkhuzhaev Z.F. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease: current concepts and potential therapeutic strategies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):74–81.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1219>

EDN: <https://elibrary.ru/KHXTTY>

Received 25.10.2024 / Accepted 04.12.2024 / Published 30.06.2025

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространённых нейродегенеративных заболеваний. Клинические проявления БП включают типичные моторные и немоторные симптомы. Моторными симптомами принято считать тремор покоя, брадикинезию, мышечную ригидность, гипомимию и постуральную неустойчивость. В группу немоторных симптомов входят когнитивные нарушения, гипосмия, инсомнии, запоры, депрессия, которые, как правило, возникают до моторных симптомов в так называемый продромальный период. Установлено, что продромальный период БП длится 5–15 лет [1]. Клинические симптомы БП связаны с гибелью дофаминергических нейронов в компактной части чёрной субстанции среднего мозга, причём моторные симптомы появляются лишь тогда, когда погибло 50–80% дофаминергических нейронов. БП патоморфологически характеризуется накоплением телец Леви – эозинофильных белковых крупных интрацеллюлярных включений, которые в основном состоят из aberrантного α -синуклеина [2]. С учётом увеличения доли пожилых людей, а также улучшения медицинской помощи больным с БП в ближайшие 20–30 лет следует ожидать роста распространённости заболевания. Предполагается, что общая численность больных БП в мире возрастёт с 4,1 млн в 2005 г. до 8,7 млн в 2030 г., что предсказывает надвигающуюся нагрузку на систему здравоохранения многих стран [2]. Заболеваемость, как и распространённость, имеет широкий диапазон показателей. Минимальная заболеваемость выявлена в Карелии (1,88 случаев на 100 тыс. населения в год), максимальная – в Солнечногорском районе Московской области (16,3 случая на 100 тыс. населения в год) [3]. Кроме того, симптоматическая терапия становится всё менее эффективной по мере ухудшения состояния пациентов, и в настоящее время не существует методов лечения, которые

могли бы предотвратить начало и прогрессирование заболевания. Важно понимать патогенетическую основу БП, чтобы в ближайшем будущем можно было добиться создания и внедрения в практическую медицину новых высокоэффективных терапевтических стратегий.

БП расценивается как мультисистемное и многофакторное заболевание, которое может быть инициировано различными этиологическими факторами: генетическими, биологическими, экологическими [3]. С точки зрения патофизиологии, семейные формы БП относят к генетическим заболеваниям с Менделевскими законами наследования, а спорадические формы БП, которые составляют 85–90% случаев БП, – к группе мультифакториальных заболеваний, то есть заболеваний с генетической предрасположенностью [4]. В случае спорадических форм имеется определённая генетическая компонента, предрасполагающая к болезни, но её пенетрантность зависит от средовых факторов, которые индуцируют и потенцируют развитие болезни. В последние годы наблюдаются колоссальный рост знаний и формирование различных теорий о молекулярной основе патогенеза БП. Среди патогенетических факторов выделяют нарушение апоптотической и неапоптотической программируемой гибели нервных клеток, aberrантную регуляцию аутофагии, дисфункцию эндоплазматического ретикулума и повышение внутриклеточного кальция. Тем не менее их точный вклад в нейрональную дегенерацию ещё является предметом исследований [5].

В последнее время активно изучается роль митохондрий (МХ) в патогенезе БП. Это обусловлено тем, что нейроны обладают сложной сетью МХ, простирающейся от тел нейронов до концевых терминалей синапса, которые отвечают за передачу и получение информации от других нейронов. С другой стороны, МХ выполняют множество

задач, включая генерацию аденозинтрифосфата (АТФ), буферизацию кальция и эпигенетический нейрональный сигналинг. Нейроны отличаются от многих других типов клеток более высокими биоэнергетическими потребностями. В частности, для поддержания ионного гомеостаза им необходима АТФ, которая постоянно расходуется на генерацию трансмембранных ионных потоков, секвестрацию нейротрансмиттера в везикулы, слияние этих везикул во время синаптической активности и обратный захват во время везикулярной рециркуляции, поддержание и восстановление большого пула нейротрансмиттеров. АТФ, необходимая для этих процессов, синтезируется именно в МХ. Поэтому дисфункция МХ рассматривается как неотъемлемый компонент патогенеза БП [6]. В данном обзоре основное внимание уделяется последним достижениям в понимании роли, которую дисфункция МХ играет в патогенезе как спорадической, так и семейной форм БП.

Митохондриальная дисфункция в патогенезе спорадических форм болезни Паркинсона

Цепь переноса электронов в МХ является основным источником активных форм кислорода (АФК) в эукариотических клетках. Поскольку молекулярный кислород последовательно восстанавливается до воды комплексами цепей переноса электронов, небольшой процент супероксида (O_2^-) производится комплексами I и III. После образования внутри МХ супероксид может быть преобразован в перекись водорода ферментом марганцевой супероксиддисмутазой. Однако в определённых ситуациях продукция АФК может превосходить антиоксидантную способность клетки. Это состояние, называемое окислительным стрессом, вызывает необратимое повреждение клеточных макромолекул и может привести к гибели клетки. Маркеры окислительного стресса, такие как окислительно-модифицированные липиды, белки и ДНК, в большом количестве обнаружены у пациентов с БП [6]. Кроме того, высокие показатели оксидативного стресса регистрируются в группе риска по БП, в которую входят люди с частыми запорами, нарушением обоняния, тревожно-депрессивными мыслями и нарушениями поведения во сне, по сравнению с лицами, не входившими в группу риска. Эффект дефицита комплекса I, наблюдаемый при спорадической БП, может заключаться в усилении окислительного стресса. Эти данные подтверждаются результатами A.R. Esteves и соавт., которые установили усиление окислительного стресса и сниженную активность комплекса I в нейрональных клетках у пациентов с БП по сравнению с таковой у здоровых лиц [7].

Серьёзный прорыв в понимании патогенеза БП произошёл после рассмотрения конкретных случаев индуцированного паркинсонизма в Калифорнии в 1980-х гг. Так, J.W. Langston и соавт. (1983) выявили, что несколько лиц с наркотической зависимостью случайно произвели внутривенное введение синтетического аналога героина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР) [6]. В течение нескольких дней у них развился паркинсонизм, а посмертный анализ выявил значительные поражения дофаминергических нейронов в чёрной субстанции с характерными включениями α -синуклеина.

МРТР легко пересекает гематоэнцефалический барьер и поглощается астроцитами, там он метаболизируется в 1-метил-4-фенилпиридин (MPP^+) и высвобождается во внеклеточное пространство. MPP^+ является субстратом для транспортера дофамина и селективно поглощается дофаминергическими нейронами, в которых он ингибирует комплекс I дыхательной цепи МХ. После ингибирования комплекс I производит избыточное количество супероксида, который подавляет антиоксидантную способность дофаминергических нейронов и приводит к их гибели [6]. Важно отметить, что MPP^+ токсичен для дофаминергических нейронов не только человека, но и приматов, а также грызунов. Именно поэтому МРТР рекомендован для моделирования синдрома паркинсонизма у животных. Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, изданным Научным центром экспертизы средств медицинского применения¹. Однако, как показывает опыт использования МРТР для моделирования БП, МРТР имеет некоторые недостатки: экспериментальные модели с использованием МРТР редко приводят к образованию телец Леви; МРТР индуцирует острую или подострую нейродегенерацию, отличающуюся от хронического нейродегенеративного процесса при БП; на моделях МРТР-индуцированного паркинсонизма трудно продемонстрировать двигательные расстройства, характерные для БП [8–10]. Другие ингибиторы МХ-комплекса I, такие как ротенон и аннонацин, и другие пестициды, действующие на МХ (паракват, манеб, дильдрин, гептахлор и атразин), в эксперименте вызывают патологические, биохимические и поведенческие изменения, характерные для БП [11, 12].

Одна из молекулярных теорий, которая может лежать в основе дефектов МХ, наблюдаемых при БП, — это накопление точечных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК). В эукариотических клетках мтДНК организована в структуру белково-нуклеиновых кислот, известные как нуклеоиды. Каждый нуклеоид содержит в среднем 1,4 млн копий мтДНК, тогда как клетки могут содержать всего до 2000 нуклеоидов [6]. МтДНК имеет кольцевую конфигурацию и кодирует 13 белков вместе с МХ-транспортной РНК и рибосомальной РНК [6]. Белки, кодируемые мтДНК, включают субъединицы всех частей цепи переноса электронов, при этом 6 генов кодируют субъединицы комплекса I [6]. Следовательно, точечные мутации в любом из этих 6 генов могут изменить активность комплекса I. Это указывает на то, что МХ участвуют в патогенезе паркинсоноподобных синдромов. Дисфункция МХ была зарегистрирована не только в нейронах чёрной субстанции, но и в миоцитах, тромбоцитах, лимфоцитах и фибробластах пациентов с БП, что подтверждает идею о том, что дисфункция МХ не затрагивает исключительно нейроны и представляет собой важную особенность мультисистемности БП.

α -Синуклеин, характерный для БП, связывается с потенциал-зависимым анион-селективным каналом I, транслоказой наружной мембраны (translocase of the outer

¹Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М., 2012. 944 с. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf

membrane, TOM) 40 и TOM 20 и тем самым опосредует дисфункцию МХ [13, 14]. У пациентов со спорадической формой БП в нейронах чёрной субстанции снижен уровень потенциал-зависимого анион-селективного канала 1 ввиду агрегации α -синуклеина, вовлечённого в дисфункцию МХ [15]. Кроме того, α -синуклеин индуцирует активацию канала, который деполяризует мембрану МХ, что приводит к фрагментации и деградации МХ. Агрегированный α -синуклеин влияет на протеостаз, нарушая функцию и транспорт между эндоплазматической сетью, аппаратом Гольджи и аутофаго-лизосомальной системой, что приводит к дестабилизации связи между органеллами и, как следствие, к дисфункции МХ. Окислительный стресс тесно связан с дисфункцией МХ, при этом МХ продуцируют до 90% клеточных АФК [16]. По-видимому, синуклеинопатия, окислительный стресс и дисфункция МХ формируют порочный круг в патогенезе спорадической БП [17]. Повышенную выработку АФК и усиленную агрегацию α -синуклеина может вызывать также накопление железа в чёрной субстанции мозга у пациентов со спорадической БП [15, 18]. МХ активно обмениваются с цитоплазматическим железом, необходимым для синтеза различных ферментных систем, которые являются неотъемлемыми компонентами МХ-комплексов I и III [18]. Выключение комплекса I ротеноном, МРТР и паракватом приводит к накоплению железа и индуцирует развитие БП [19]. Ингибирование системы убиквитин-протеасом вызывает также дисбаланс железа в клетках, что дополнительно усиливает генерацию АФК и агрегацию α -синуклеина [20].

Митохондриальная дисфункция в патогенезе аутосомно-доминантных форм болезни Паркинсона

Изначально α -синуклеин был связан с БП как основной компонент телец Леви, а ген *SNCA*, кодирующий α -синуклеин, впоследствии был идентифицирован как первый ген, отвечающий за развитие аутосомно-доминантной формы БП [21]. α -Синуклеин – небольшой полипептид, включающий 140 аминокислот, опосредует высвобождение нейротрансмиттера в пресинаптических окончаниях и взаимодействует с мембранами различных органелл, включая МХ. По данным S. Mullin и соавт., α -синуклеин обнаружен в мембранах МХ и непосредственно влияет на их структуру и функцию [22]. На моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что мутации *A53T*, *E46K* и *H50Q* гена *SNCA*, приводящие к появлению дефектного белка, вызывают фрагментацию МХ и избыточную продукцию АФК [23]. В норме α -синуклеин находится в специализированной структуре (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane – МАМ), образующей границу между эндоплазматическим ретикулумом и МХ, что крайне важно для регуляции кальциевого сигнала и апоптоза. Негативные мутации в гене *SNCA* снижают связывание α -синуклеина с МАМ и увеличивают фрагментацию МХ, что предполагает его роль в регуляции морфологии МХ [14, 24]. Мутантный α -синуклеин при избыточной экспрессии вызывает диссоциацию МХ в МАМ, тем самым нарушая обмен кальция и снижая выработку энергии МХ [25]. Наряду с прямым действием на морфологию МХ, S.D. Ryan и соавт. выявили влияние α -синуклеина на биогенез МХ посредством регуляции рецептора PGC1 α [26].

Мутации в гене лейцин-богатой повторной киназы (leucine-rich repeat kinase, LRRK2) 2, кодирующей белок дардарин, вызывают аутосомно-доминантную форму БП и являются частой причиной семейных форм БП [27]. LRRK2 – многофункциональная протеинкиназа, мутации в гене которой приводят к повышению его экспрессии и высокой киназной активности. В эксперименте у животных с мутантным *LRRK2*, сопряжённым с БП, продемонстрирована повышенная чувствительность МХ к токсинам, наряду с дефектом гомеостаза МХ и повышенной продукцией ими АФК [23]. Доказано, что мутация *G2019S* в гене *LRRK2* ассоциирована с аномалиями МХ в дофаминергических нейронах чёрной субстанции у пациентов с БП [26], а также у мышей с БП в эксперименте [27].

Известны несколько белков, которые взаимодействуют с LRRK2 и опосредуют патологические эффекты в МХ. Например, белок деления МХ – дардарин-связанный белок (dynamin-related protein – DRP) 1 – действует как эффектор фрагментации МХ через фосфорилирование, опосредованное LRRK2 [28]. Более того, LRRK2, по-видимому, взаимодействует с другими белками деления МХ, такими как митофузин и динаминоподобным белком [29]. Повышенная утечка протонов и потеря мембранного потенциала МХ, опосредованная LRRK2, вероятно, вызвана избыточной активностью разобщающего белка МХ 2-го и 4-го типов [30]. Показано также, что мутация *G2019S* в гене *LRRK2* нарушает протеасомную деградацию белка внешней МХ-мембраны, который связывает МХ с моторными белками микротрубочек, что в свою очередь способствует дефектной митофагии [31].

Наряду с вышеизложенным, в европейских когортах пациентов с семейным анамнезом БП, предполагающим аутосомно-доминантное наследование, впервые продемонстрирована связь между заболеванием и геном *VPS* (vacuolar protein sorting) 35, ассоциированным с сортировкой вакуолярных белков [27, 32]. *VPS35* является основным компонентом комплекса, который опосредует ретроградную доставку веществ из эндосомы в аппарат Гольджи, а также рециркуляцию веществ из эндосомы на поверхность клетки [33]. Ранние исследования показали, что мутации в *VPS35*, ассоциированные с БП, обуславливают уязвимость к МХ-токсину MPP⁺ *in vitro* [34]. Основная функция *VPS35* в МХ, по-видимому, заключается в регуляции динамики МХ посредством взаимодействия с белками деления и слияния МХ. Недавние исследования показали, что мутантный *VPS35* может вызывать фрагментацию МХ, что приводит к нейродегенерации [14]. Это происходит либо за счёт снижения деградации E3 убиквитинлигазы-1 МХ, увеличивающей деградацию митофузина [35], либо путём усиления оборота комплексов DRP1 через везикулзависимый транспорт в лизосомы из МХ [36]. Кроме этого, показано, что повышенная фрагментация МХ, вызванная мутацией *D620N* в гене *VPS35*, нарушает сборку и активность комплекса МХ I [37].

Ещё одним геном, мутации в котором были идентифицированы в 3 японских семьях как причина аутосомно-доминантной БП с поздним началом, явился *CHCHD* (coiled-coil-helix domain containing) 2 [38]. Продукт данного гена – белок межмембранного пространства МХ

и клеточного ядра. В норме SNCHD2 в основном находится в МХ и связан с комплексом МХ IV. Гипоэкспрессия SNCHD2 угнетает активность комплекса МХ IV, что приводит к увеличению продукции АФК и фрагментации МХ [39]. Интересно, что SNCHD2 транскрибируется в ядро и функционирует как фактор транскрипции в условиях стресса, регулируя экспрессию изоформы субъединицы 4 комплекса МХ IV [40]. У дрозофил с низкой экспрессией SNCHD2 [41] или наличием мутаций в гене *SNCHD*, связанных с БП [42], также наблюдались структурные и биохимические аномалии МХ, приводящие к дофаминергической нейродегенерации в чёрной субстанции и двигательной дисфункции. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что мутации гена *SNCHD2* приводят к nigrostriарной нейродегенерации и развитию БП именно за счёт дисфункции МХ.

Митохондриальная дисфункция в патогенезе аутосомно-рецессивных форм болезни Паркинсона

Наиболее частой причиной аутосомно-рецессивной формы БП являются мутации (более 120) в гене *Parkin*, кодирующем одноименный белок – цитозольную убиквитинлигазу E3, которая присоединяет убиквитин к целевым белкам для сигналинга или протеасомной деградации. *Parkin* в первую очередь функционирует в ассоциации с МХ; модели с дефицитом *Parkin* демонстрируют глубокие дефекты морфологии и функции МХ [43]. Убиквитинлигаза E3 выполняет разнообразные функции по поддержанию гомеостаза МХ, регулируя их биогенез и деградацию посредством митофагии, то есть удаляет дисфункциональные МХ из здорового пула МХ и облегчает их деградацию через аутофаголизосомальный путь [44]. На ранних стадиях деградации МХ *Parkin* привлекается к повреждённым или дисфункциональным митохондриям и активируется киназой 1, что приводит к убиквитинированию белков и последующей протеасомной деградации [14]. А.М. Pickrell и соавт. на модели возрастной дофаминергической нейродегенерации у грызунов, сопровождающейся симптомами БП, продемонстрировали дефект *Parkin*-опосредованной митофагии в дистальных аксонах нейронов [45]. Эти результаты дополнительно подчёркивают патофизиологическое значение *Parkin*-опосредованной митофагии при БП по сравнению с данными, полученными в исследованиях *in vitro*. Помимо участия в митофагии, *Parkin* поддерживает функциональный пул МХ, регулируя их биогенез [43]. В норме *Parkin* опосредует деградацию PGC (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator) 1 α , что приводит к его транслокации в ядро и транскрипционной активации генов, связанных с МХ [46]. Следовательно, дисфункция *Parkin* подавляет биогенез МХ, что способствует снижению количества и функций данных органелл [47]. Эти результаты также подчёркивают ключевую роль *Parkin* в регуляции баланса биосинтеза и биодеградации МХ.

Второй наиболее распространённой причиной аутосомно-рецессивной БП с ранним началом являются мутации гена *PINK1* [48]. PINK (PTEN-induced putative kinase) 1 – это митохондриальная серин-треониновая киназа, которая играет решающую роль в поддержании гомеостаза МХ. Так, PINK1 усиливает деление МХ за счёт увеличения

активации протеинкиназы A [49] и модулирует биогенез МХ посредством регуляции *Parkin*-зависимой деградации [50]. Дефектный ген *PINK1* нарушает функционирование МХ, что приводит к их разрушению. Наиболее широко изучена функция PINK1 в митофагии [45, 51]. PINK1 активирует *Parkin* посредством двойного механизма: прямого фосфорилирования [52] и трансактивации путём фосфорилирования убиквитина с последующим связыванием *Parkin* [51, 53, 54]. Кроме этого, PINK1 может опосредовать митофагию *Parkin*-независимым способом, привлекая ядерный точечный белок и оптиневрин [55]. PINK1, подобно LRRK2, способствует митофагии, останавливая транспорт МХ посредством фосфорилирования и протеасомной деградации [56]. В эксперименте на плодовых мушках и мышах показано, что неполное ингибирование PINK1 вызывает широкий спектр дисфункций МХ. Это в значительной степени является результатом потери митофагии, опосредованной PINK1/*Parkin*. Вместе с тем PINK1 регулирует гомеостаз МХ другим способом [43], а именно дефицит PINK1 приводит к перегрузке МХ кальцием [57] и специфическому снижению комплексов МХ I и III [58].

Редкую форму аутосомно-рецессивной ювенильной формы БП (синдром Куфора–Ракеба) вызывают мутации гена *ATP13A2* [59]. Последний кодирует АТФазу типа P5B, которая в основном локализуется в эндолизосомальном компартменте. Хотя считается, что АТФ (lysosomal ATPase) 13A2 транспортирует катионы через мембраны органелл [59], его транспортная активность определена не полностью. Тем не менее потеря АТФ13A2 в клетках у пациентов с БП демонстрирует их повышенную восприимчивость к Zn²⁺ и Mn²⁺, что указывает на значимую роль АТФ13A2 в регуляции баланса этих микроэлементов [14, 59]. Связь АТФ13A2 с дисфункцией МХ была впервые выявлена в фибробластах кожи, полученных от пациентов с мутацией гена *ATP13A2* [14, 60]. В исследованиях А. Grünwald и соавт. [60] и D. Ramonet и соавт. [61] на модели клеток с дефицитом АТФ13A2 продемонстрирована дисфункция МХ, выражающаяся в снижении продукции АТФ, увеличении фрагментации МХ и повышении продукции АФК [60, 61]. J.S. Park и соавт. предположили более широкое влияние АТФ13A2 на биоэнергетику клетки, обнаружив ухудшение гликолиза и более глубокую дисфункцию МХ на фоне потери АТФ13A2 [62]. Вместе с тем в литературе описаны мутации АТФ13A2, которые вызывают нарушение гомеостаза Zn²⁺ за счёт дисбаланса везикулярной секвестрации и, как следствие, дисфункции МХ [61]. Нарушение метаболизма Zn²⁺ вызывает также дисфункцию лизосом [63] и может способствовать дефектной митофагии, что подчёркивает сложное взаимодействие между тесно связанными внутриклеточными процессами в патогенезе БП.

Потенциальные терапевтические стратегии

Значимая роль дисфункции МХ в механизмах развития БП обуславливает необходимость создания новых патогенетически обоснованных подходов к лечению данного заболевания. Разрабатываются различные стратегии для улучшения функций МХ как при семейной, так и при спорадической формах БП. Эффективным подходом к лече-

нию БП представляется влияние на процесс митофагии дефектных МХ. Показано, что увеличение активности цитозольной убиквитинлигазы E3 (Parkin) при введении нилотиниба, который ингибирует фосфорилирование, оказывает нейропротекторный эффект [64]. Угнетение активности деубиквитирующих ферментов также увеличивает Parkin-опосредованную митофагию, поскольку убиквитинспецифическая пептидаза противодействует влиянию Parkin, тогда как ингибирование этого фермента увеличивает деградацию МХ [14, 65]. Кроме того, активация митофагии при БП может создавать альтернативные условия для восстановления функции МХ. По сведениям А. Hamacher-Brady и соавт., белки FUNDC (FUN14 Domain Containing) 1 и Ambra (Autophagy And Beclin 1 Regulator) 1 продемонстрировали способность модулировать митофагию независимо от активности ферментов PINK1 или Parkin [66]. Вместе с тем обнаружено, что митофагия, опосредованная Nip3-подобным белком [14, 67], восстанавливает функцию МХ и предотвращает нейродегенерацию в условиях дефицита белков Parkin или PINK1, что обосновывает данный механизм как новую потенциальную мишень при лечении БП [14].

Ещё одной стратегией нейропротекции является увеличение биосинтеза МХ. Так G. Hayashi и соавт. показали, что диметилфумарат (dimethyl fumarate, BG-12) увеличивает биогенез МХ через фактор транскрипции NRF2 в эксперименте на лабораторных животных и при введении в организм человека [68]. BG-12 показал свой эффект в III фазе клинических исследований рецидивирующего

рассеянного склероза [69] и был одобрен для лечения пациентов, что подчёркивает потенциал применения данного препарата при БП. Другими активаторами NRF2-опосредованного пути являются синтетические триггер-пептиды, которые продемонстрировали своё защитное влияние на дофаминергические нейроны при действии МРТП [70]. По сведениям А. Johgi и соавт., на роль мишени при лечении БП может претендовать белок PGC-1 α – мощный индуктор биосинтеза МХ [71]. В других исследованиях на модели нейродегенерации у лабораторных животных продемонстрировано действие безафибрата [71] и кверцетина [72] в отношении увеличения количества МХ, что также открывает возможности для разработки новых стратегий терапии БП.

Выводы

Анализ современной литературы показал значимую роль дисфункции МХ в патогенезе БП. К дисфункции МХ могут приводить как экзогенные средовые факторы, так и эндогенные, а именно генные aberrации, которые характерны для семейных форм заболевания. Данные этиологические факторы оказывают на МХ не только прямое, но и опосредованное действие через активацию или угнетение системы вторичных мессенджеров. Патогенетически дисфункция МХ формируется вследствие дефекта митофагии или нарушения биосинтеза МХ. Следовательно, новые стратегии лечения БП должны быть ориентированы на усиление митофагии дефектных МХ либо на повышение биосинтеза новых МХ.

Список источников | References

- Zaripov N.A., Dodxoev D.S., Abdullzoda S.M., Джамолова Р.Д. Немоторные симптомы болезни Паркинсона. *Вестник Авиценны*. 2021;23(3):342–351. Zaripov NA, Dodxoev DS, Abdullzoda SM, Zhamalova RD. Nonmotor clinic Parkinson's disease. *Avicenna's Bulletin*. 2021;23(3):342–351. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-342-351
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384–386. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
- Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):81–88. Katunina EA, Bezdolny YuN. Epidemiology of Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(12):81–88.
- Polito L, Greco A, Seripa D. Genetic profile, environmental exposure, and their interaction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2016;2016:6465793. doi: 10.1155/2016/6465793
- Zaltieri M, Longhena F, Pizzi M, et al. Mitochondrial dysfunction and α -synuclein synaptic pathology in Parkinson's disease: who's on first? *Parkinsons Dis*. 2015;2015:108029. doi: 10.1155/2015/108029
- Hauser DN, Hastings TG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis*. 2013;51:35–42. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.011
- Esteves AR, Arduino DM, Swerdlow RH, et al. Oxidative stress involvement in alpha-synuclein oligomerization in Parkinson's disease cybrids. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(3):439–448. doi: 10.1089/ars.2008.2247
- Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*. 2014;8:155. doi: 10.3389/fnana.2014.00155
- Lindholm D, Mäkelä J, Di Liberto V, et al. Current disease modifying approaches to treat Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(7):1365–1379. doi: 10.1007/s00018-015-2101-1
- Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: a promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(4):422–433. doi:10.17305/bjbm.2020.5181
- Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*. 2012;33(5):947–971. doi: 10.1016/j.neuro.2012.05.011
- Inden M, Kitamura Y, Abe M, et al. Parkinsonian rotenone mouse model: reevaluation of long-term administration of rotenone in C57BL/6 mice. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(1):92+96. doi: 10.1248/bpb.34.92
- Pozo Devoto VM, Falzone TL. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease: a role for α -synuclein? *Dis Model Mech*. 2017;10(9):1075–1087. doi: 10.1242/dmm.026294
- Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(5):21. doi: 10.1007/s11910-018-0829-3
- Chu Y, Goldman JG, Kelly L., et al. Abnormal alpha-synuclein reduces nigral voltage-dependent anion channel 1 in sporadic and experimental Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;69:1–14. doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.003
- Perfeito R, Cunha-Oliveira T, Rego AC. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease-remembrance to the effect of amphetamine drugs of abuse. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(9):1791–1806. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.569
- Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, Saso L. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:797–810. doi: 10.2147/DDDT.S130514
- Carboni E., Lingor P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Metallomics*. 2015;7(3):395–404. DOI: 10.1039/c4mt00339j

19. Carboni E, Lingor P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Metallomics*. 2015;7(3):395–404. doi: 10.1039/c4mt00339j
20. Muñoz Y, Carrasco CM, Campos JD, et al. Parkinson's disease: the mitochondria-iron link. *Parkinsons Dis*. 2016;2016:7049108. doi: 10.1155/2016/7049108
21. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045–2047. doi: 10.1126/science.276.5321.2045
22. Mullin S, Schapira A. α -Synuclein and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):587–597. doi: 10.1007/s12035-013-8394-x
23. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(4):200–210. doi: 10.1016/j.tibs.2015.02.003
24. Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Rüb C, et al. α -Synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes. *J Neurosci*. 2014;34(1):249–259. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2507-13.2014
25. Paillusson S, Gomez-Suaga P, Stoica R, et al. α -Synuclein binds to the ER-mitochondria tethering protein VAPB to disrupt Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial ATP production. *Acta Neuropathol*. 2017;134(1):129–149. doi: 10.1007/s00401-017-1704-z
26. Ryan SD, Dolatabadi N, Chan SF, et al. Isogenic human iPSC Parkinson's model shows nitrosative stress-induced dysfunction in MEF2-PGC1 α transcription. *Cell*. 2013;155(6):1351–1364. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.009
27. Yue M, Hinkle KM, Davies P, et al. Progressive dopaminergic alterations and mitochondrial abnormalities in LRRK2 G2019S knock-in mice. *Neurobiol Dis*. 2015;78:172–195. doi: 10.1016/j.nbd.2015.02.031
28. Reinhardt P, Schmid B, Burbulla LF, et al. Genetic correction of a LRRK2 mutation in human iPSCs links parkinsonian neurodegeneration to ERK-dependent changes in gene expression. *Cell Stem Cell*. 2013;12(3):354–367. doi: 10.1016/j.stem.2013.01.008
29. Santos D, Esteves AR, Silva DF, et al. The Impact of mitochondrial fusion and fission modulation in sporadic Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2015;52(1):573–586. doi: 10.1007/s12035-014-8893-4
30. Papkovskaia TD, Chau KY, Inesta-Vaquera F, et al. G2019S leucine-rich repeat kinase 2 causes uncoupling protein-mediated mitochondrial depolarization. *Hum Mol Genet*. 2012;21(19):4201–4213. doi: 10.1093/hmg/dds244
31. Hsieh CH, Shaltouki A, Gonzalez AE, et al. functional impairment in Miro degradation and mitophagy is a shared feature in familial and sporadic Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(6):709–724. doi: 10.1016/j.stem.2016.08.002
32. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):162–167. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.001
33. Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):168–175. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.008
34. Small SA, Petsko GA. Retromer in Alzheimer disease, Parkinson disease and other neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(3):126–132. doi: 10.1038/nrn3896
35. Bi F, Li F, Huang C, Zhou H. Pathogenic mutation in VPS35 impairs its protection against MPP(+) cytotoxicity. *Int J Biol Sci*. 2013;9(2):149–155. doi: 10.7150/ijbs.5617
36. Tang FL, Liu W, Hu JX, et al. VPS35 deficiency or mutation causes dopaminergic neuronal loss by impairing mitochondrial fusion and function. *Cell Rep*. 2015;12(10):1631–1643. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.001
37. Wang W, Wang X, Fujioka H, et al. Parkinson's disease-associated mutant VPS35 causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP1 complexes. *Nat Med*. 2016;22(1):54–63. doi: 10.1038/nm.3983
38. Chou L, Wang W, Hoppel C, et al. Parkinson's disease-associated pathogenic VPS35 mutation causes complex I deficits. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(11):2791–2795. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.032
39. Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):274–282. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70266-2
40. Aras S, Bai M, Lee I, et al. MNRR1 (formerly CHCHD2) is a bi-organellar regulator of mitochondrial metabolism. *Mitochondrion*. 2015;20:43–51. doi: 10.1016/j.mito.2014.10.003
41. Meng H, Yamashita C, Shiba-Fukushima K, et al. Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c. *Nat Commun*. 2017;8:15500. doi: 10.1038/ncomms15500
42. Tio M, Wen R, Lim YL, et al. Varied pathological and therapeutic response effects associated with CHCHD2 mutant and risk variants. *Hum Mutat*. 2017;38(8):978–987. doi: 10.1002/humu.23234
43. Scarffe LA, Stevens DA, Dawson VL, Dawson TM. Parkin and PINK1: much more than mitophagy. *Trends Neurosci*. 2014;37(6):315–324. doi: 10.1016/j.tins.2014.03.004
44. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, Parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*. 2015;85(2):257–273. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.007
45. Pickrell AM, Huang CH, Kennedy S, et al. Endogenous Parkin preserves dopaminergic substantia nigral neurons following mitochondrial DNA mutagenic stress. *Neuron*. 2015;87(2):371–381. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.034
46. Shin JH, Ko HS, Kang H, et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell*. 2011;144(5):689–702. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.010
47. Stevens DA, Lee Y, Kang HC, et al. Parkin loss leads to PARIS-dependent declines in mitochondrial mass and respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(37):11696–11701. doi: 10.1073/pnas.1500624112
48. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes*. 2016;30(6):386–396. doi: 10.1016/j.mcp.2016.11.001
49. Pryde KR, Smith HL, Chau KY, Schapira AH. PINK1 disables the anti-fission machinery to segregate damaged mitochondria for mitophagy. *J Cell Biol*. 2016;213(2):163–171. doi: 10.1083/jcb.201509003
50. Lee Y, Stevens DA, Kang SU, et al. PINK1 Primes Parkin-mediated ubiquitination of PARIS in dopaminergic neuronal survival. *Cell Rep*. 2017;18(4):918–932. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.090
51. Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*. 2010;12(2):119–131. doi: 10.1038/ncb2012
52. Kondapalli C, Kazlauskaitė A, Zhang N, et al. PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E3 ligase activity by phosphorylating Serine 65. *Open Biol*. 2012;2(5):120080. doi: 10.1098/rsob.120080
53. Kazlauskaitė A, Kondapalli C, Goulay R, et al. Parkin is activated by PINK1-dependent phosphorylation of ubiquitin at Ser65. *Biochem J*. 2014;460(1):127–139. doi: 10.1042/BJ20140334
54. Kane LA, Lazarou M, Fogel AI, et al. PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity. *J Cell Biol*. 2014;205(2):143–153. doi: 10.1083/jcb.201402104
55. Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*. 2015;524(7565):309–314. doi: 10.1038/nature14893
56. Wang X, Winter D, Ashrafi G, et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. *Cell*. 2011;147(4):893–906. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.018
57. Kostic M, Ludtmann MH, Bading H, et al. PKA phosphorylation of NCLX reverses mitochondrial calcium overload and depolarization, promoting survival of PINK1-deficient dopaminergic neurons. *Cell Rep*. 2015;13(2):376–386. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.079
58. Amo T, Saiki S, Sawayama T, et al. Detailed analysis of mitochondrial respiratory chain defects caused by loss of PINK1. *Neurosci Lett*. 2014;580:37–40. doi: 10.1016/j.neulet.2014.07.045
59. Park JS, Blair NF, Sue CM. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Mov Disord*. 2015;30(6):770–779. doi: 10.1002/mds.26243
60. Grünewald A, Arns B, Seibler P, et al. ATP13A2 mutations impair mitochondrial function in fibroblasts from patients with Kufor-Rakeb syndrome. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1843.e1–7. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.035
61. Ramonet D, Podhajská A, Stafa K, et al. PARK9-associated ATP13A2 localizes to intracellular acidic vesicles and regulates cation homeostasis and neuronal integrity. *Hum Mol Genet*. 2012;21(8):1725–1743. doi: 10.1093/hmg/ddr606
62. Park JS, Koentjoro B, Veivers D, et al. Parkinson's disease-associated human ATP13A2 (PARK9) deficiency causes zinc dyshomeostasis and mitochondrial dysfunction. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2802–2815. doi: 10.1093/hmg/ddt623
63. Tsunemi T, Krainc D. Zn²⁺ dyshomeostasis caused by loss of ATP13A2/PARK9 leads to lysosomal dysfunction and alpha-synuclein accumulation. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2791–2801. doi: 10.1093/hmg/ddt572

64. Karuppagounder SS, Brahmachari S, Lee Y, et al. The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2014;4:4874. doi: 10.1038/srep04874
65. Dikic I, Bremm A. DUBs counteract parkin for efficient mitophagy. *EMBO J*. 2014;33(21):2442–2443. doi: 10.15252/embj.201490101
66. Hamacher-Brady A., Brady N.R. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(4):775–795. doi: 10.1007/s00018-015-2087-8
67. Koentjoro B, Park JS, Sue CM. Nix restores mitophagy and mitochondrial function to protect against PINK1/Parkin-related Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2017;7:44373. doi: 10.1038/srep44373
68. Hayashi G, Jasoliya M, Sahdeo S, et al. Dimethyl fumarate mediates Nrf2-dependent mitochondrial biogenesis in mice and humans. *Hum Mol Genet*. 2017;26(15):2864–2873. doi: 10.1093/hmg/ddx167
69. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):394. doi: 10.1007/s11910-013-0394-8
70. Kaidery NA, Banerjee R, Yang L, et al. Targeting Nrf2-mediated gene transcription by extremely potent synthetic triterpenoids attenuate dopaminergic neurotoxicity in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(2):139–157. doi: 10.1089/ars.2011.4491
71. Johri A, Calingasan NY, Hennessey TM, et al. Pharmacologic activation of mitochondrial biogenesis exerts widespread beneficial effects in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*. 2012;21(5):1124–1137. doi: 10.1093/hmg/ddr541
72. Li X, Wang H, Gao Y, et al. Quercetin induces mitochondrial biogenesis in experimental traumatic brain injury via the PGC-1 α signaling pathway. *Am J Transl Res*. 2016;8(8):3558–3566.

Информация об авторах

Жукова Наталья Григорьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор каф. неврологии и нейрохирургии СибГМУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Колобовникова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, доцент, декан медико-биологического факультета, зав. каф. нормальной физиологии, профессор каф. патофизиологии СибГМУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Сайфитдинжуаев Зайнутдинжуа Фазлиддинжуа угли – лаборант-исследователь кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений СибГМУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>

Вклад авторов: Жукова Н.Г. – редактирование рукописи; Колобовникова Ю.В. – концепция, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Сайфитдинжуаев З.Ф. – концепция, написание текста, редактирование рукописи.

Information about the authors

Natalia G. Zhukova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Julia V. Kolobovnikova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Dean, Faculty of medicine and biology, Head, Department of normal physiology, Professor, Department of pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Zaynutdinkhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev – research assistant, Department of scientific and educational laboratory of cognitive neurophysiology of psychosomatic relationships, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>

Authors' contributions: Zhukova N.G. – manuscript editing; Kolobovnikova Yu.V. – concept, approval of the final version of the article for publication; Sayfitdinkhuzhaev Z.F. – concept, writing the text, editing the manuscript.