

ПРИЧИНЫ ЧРЕЗМЕРНОГО НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА В СТРУКТУРАХ ЧЁРНОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Сальков В.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии»
(125367, г. Москва,
Волоколамское шоссе, 80, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сальков Владимир Николаевич,
e-mail: vla-salkov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Представлен критический анализ литературы о факторах, способствующих чрезмерному накоплению железа в структурах чёрного вещества головного мозга при болезни Паркинсона. Этот морфологический признак наряду с такими признаками, как накопление в дофаминовых нейронах аномальной формы пресинаптического белка альфа-синуклеина, их быстрая гибель и глиоз в чёрном веществе головного мозга, является одним из важнейших в патоморфологической картине заболевания.

Показано, что избыток железа в чёрном веществе может быть обусловлен влиянием таких факторов, как воздействие токсичных металлов (алюминий, ртуть и свинец) на головной мозг, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение экспрессии металлосодержащих белков и генетические мутации. Вместе с тем роль таких факторов, как употребление большого количества железа с пищевыми продуктами и биологическими добавками к пище и митохондриальная дисфункция, в формировании данного морфологического признака болезни Паркинсона остаётся до конца не изученной.

Продолжение изучения причин накопления избытка железа в структурах среднего мозга при болезни Паркинсона и тех последствий, которые могут быть обусловлены чрезмерным накоплением железа в этих структурах, остаётся актуальным для современной неврологии.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, чёрное вещество, накопление железа, тяжёлые металлы, гематоэнцефалический барьер, железосодержащие белки, генетические мутации

Статья поступила: 26.02.2024

Статья принята: 20.01.2025

Статья опубликована: 13.03.2025

Для цитирования: Сальков В.Н. Причины чрезмерного накопления железа в структурах чёрного вещества головного мозга при болезни Паркинсона. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 161-168. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.17

CAUSES OF ACCUMULATION OF EXCESS IRON IN THE STRUCTURES OF THE *SUBSTANTIA NIGRA* OF THE BRAIN IN PARKINSON'S DISEASE

Salkov V.N.

Research Center of Neurology
(Volokolamskoye Highway 80,
Moscow 125367, Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir N. Salkov,
e-mail: vla-salkov@yandex.ru

ABSTRACT

A critical analysis of the literature on the factors contributing to the excessive accumulation of iron in the structures of the substantia nigra of the brain in Parkinson's disease is presented. This morphological feature, along with such signs as the accumulation of an abnormal form of presynaptic protein alpha-synuclein in dopamine neurons, their rapid death and gliosis in the substantia nigra of the brain, is one of the most important in the pathomorphological picture of the disease.

It is shown that the excess of iron in the substantia nigra may be due to the influence of such factors as the effects of toxic metals (aluminum, mercury and lead) on the brain, impaired permeability of the blood-brain barrier, changes in the expression of metal-containing proteins and genetic mutations. At the same time, the role of factors such as the consumption of large amounts of iron with food and dietary supplements, and mitochondrial dysfunction in the formation of this morphological sign of Parkinson's disease remains not fully understood.

Continuation of the study of the causes of accumulation of excess iron in the structures of the midbrain in Parkinson's disease and those consequences that may be caused by excessive accumulation of iron in these structures remain relevant for modern neurology.

The literature search was conducted in the databases PubMed and eLibrary.

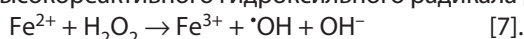
Key words: *Parkinson's disease, substantia nigra, iron accumulation, heavy metals, blood-brain barrier, iron-containing proteins, genetic mutations*

Received: 26.02.2024
Accepted: 20.01.2025
Published: 13.03.2025

For citation: Salkov V.N. Causes of accumulation of excess iron in the structures of the *substantia nigra* of the brain in Parkinson's disease. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 161-168. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.17

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются брадикинезия, тремор и мышечная ригидность [1], а также не двигательные нарушения: обонятельные, зрительные, вегетативные и др. [2]. Патоморфологический субстрат БП складывается из таких составляющих признаков, как накопление в дофаминовых нейронах аномальной формы пресинаптического белка альфа-синуклеина, их быстрая убыль и глиоз в чёрном веществе (ЧВ) головного мозга [3]. Наряду с этим при БП определяют увеличение содержания реактивной формы железа (Fe^{2+}) в структурах ЧВ [4], которое может способствовать образованию аномальной формы альфа-синуклеина в связи с тем, что мутация A53T человека (приводит к замене аланина на треонин в положении 53 кодируемого белка) в гене *SNCA* (ген синуклеина альфа), кодирующем этот белок, обуславливает образование его аномальной формы исключительно в присутствии этой формы железа и дофамина [5]. Кроме того, накопление избытка реактивной формы железа может приводить к развитию окислительного стресса посредством реакции Фентона, результатом которой является образование высокореактивного гидроксильного радикала [6]:



Чрезмерное накопление железа в ЧВ при БП может запускать механизмы ферроптоза – регулируемой гибели нервных клеток, связанной с железозависимым накоплением перекисей липидов [8].

Среди факторов, способствующих увеличению концентрации железа в структурах ЧВ при БП, предполагают влияние таких, как токсические воздействия, связанные, в первую очередь, с накоплением тяжёлых металлов в структурах среднего мозга [9]; нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [10]; изменение экспрессии металлосодержащих белков [11]; мутации генов, кодирующих белки, которые участвуют в транспорте, связывании и хранении железа [12]; и др. Несмотря на то, что эти факторы описаны в литературе достаточно полно, сведения о них разрознены, а их роль в этиологии заболевания точно не установлена.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обобщение имеющихся в доступной нам литературе сведений о предполагаемых причинах увеличения содержания железа в структурах чёрного вещества головного мозга при болезни Паркинсона и уточнение их роли в этиологии и патогенезе этого заболевания.

НАКОПЛЕНИЕ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ В СТРУКТУРАХ СРЕДНЕГО МОЗГА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Металлы, накапливающиеся в организме человека, условно подразделяют на две группы [13]: биометаллы –

металлы, являющиеся составной частью металлопротеинов и участвующие в обменных процессах (железо, медь, цинк, марганец, натрий, кальций и калий); токсичные металлы, которые не столь существенны для жизнедеятельности, но способны оказывать вредное воздействие на структуры головного мозга и других органов. Определение накопления металлов в структурах головного мозга стало возможным вследствие применения традиционных и современных методов исследования [14]. Использование радиохимического нейтронно-активационного анализа у здоровых людей зрелого и пожилого возраста (от 30 до 73 лет) позволило установить, что из всех выявленных металлов в ЧВ и скорлупе наибольшую концентрацию имело железо [15]. Кроме того, в ЧВ, в том числе в нейромеланине, были высокими концентрации цинка и марганца, а в скорлупе – цинка и меди. Другими методами (аналитической трансмиссионной электронной микроскопии и нановторичной ионной масс-спектропии) у здоровых людей старческого возраста (старше 75 лет) были обнаружены высокие концентрации железа и меди в нейромеланине ЧВ [16]. Остальные металлы, за исключением тех, которые были упомянуты выше, а также за исключением кальция, калия и натрия, у здоровых людей при возрастной инволюции не выявлялись или выявлялись в ничтожных количествах.

Следовательно, при возрастной инволюции, связанной с физиологическим старением, в структурах среднего мозга определяются исключительно биометаллы, тогда как токсичные металлы в них не обнаруживаются.

У людей с БП исследование нейронов ЧВ, содержащих нейромеланин, при помощи лазерного микрозондового анализатора позволило выявить в них высокое содержание алюминия [17], а применение автometаллографии для исследования микроэлементного состава голубого пятна определило в нём высокие концентрации ртути и серебра [18]. Из других металлов в литературе чаще встречаются упоминания о свинце в контексте взаимосвязи его воздействия на структуры головного мозга и риска развития БП [19]. Так, например, при воздействии свинца, связанном с профессиональными вредностями, например, у сварщиков, риск развития заболевания возрастает на 50 % [20]. Накопление соединений этого тяжёлого металла регистрируют в таких структурах головного мозга, как префронтальная область корковой пластинки и сосудистые сплетения желудочков [21]. Паркинсонизм при хронической интоксикации марганцем также был описан у людей, работающих на вредных производствах (шахтёров, сварщиков и др.) [22]. Несмотря на то, что этот металл является незаменимым микроэлементом для организма (биометаллом), он демонстрирует высокий уровень токсичности [23]. Однако воздействие марганца патоморфологически характеризуется повреждением области бледного шара при сохранности клеточных структур ЧВ и отсутствии телец Леви, что позволяет дифференцировать его от БП [24].

Повышение концентрации других токсичных металлов (кадмия, никеля, кобальта и др.) и близких к ним по своим физико-химическим свойствам элементов (се-

лена, мышьяка и др.) в структурах среднего мозга при БП статистически значимо не установлено, и их роль в чрезмерном накоплении железа в ЧВ при этом заболевании точно не определена [25], что связывают со сложностью проведения лонгитюдных исследований и их высокой материалоемкостью [26].

Таким образом, при БП ионы ртути, серебра, алюминия и свинца могут проникать в клеточные структуры среднего мозга и накапливаться в них. При этом транспорт в клеточные структуры одних токсичных металлов (ртути и серебра) предполагает мультифокальное повреждение ГЭБ [18], других (алюминия) – их связывание с трансферрином [27], а третьих (свинца) – использование кальциевых каналов [28]. Механизм их токсичности (в частности у алюминия) может быть связан с тем, что они могут снижать синтез ферритина и увеличивать экспрессию рецепторов трансферрина, а это, в свою очередь, обуславливает увеличение содержания железа в клеточных структурах [17]. Другим доказанным механизмом токсичности тяжёлых металлов и их влияния на накопление избытка железа в ЧВ при БП является их способность катализировать формирование продуктов окислительного стресса, который они могут инициировать, замещая ионы железа в реакции Фентона [29].

ДИСФУНКЦИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Этот фактор как причину накопления избытка железа при БП обычно рассматривают в контексте анализа того воздействия, которое оказывают токсичные вещества на структуры головного мозга. Его влияние в первую очередь связывают со снижением функции Р-гликопротеина – полипептида, транспортирующего молекулы различных веществ из структур головного мозга в кровь [10]. Функциональную активность Р-гликопротеина исследовали при помощи меченого по радиоактивному изотопу углерода (^{11}C) верапамила, являющегося маркером этого полипептида. Препарат внутривенно вводили пациентам с БП и людям того же возраста, не выявлявшим неврологической симптоматики (контрольная группа), и при помощи позитронно-эмиссионной томографии определяли его поглощение структурами головного мозга. Выяснили, что область нарушения проницаемости ГЭБ значительно превосходила ту область, в которой обнаруживалось повреждение нейронов. Наряду с компактной частью ЧВ она включала вентральную область покрышки среднего мозга, ретрорубральное поле, голубое пятно, ядро дорсального шва и ядро Эдингера – Вестфала. Кроме того, обнаружили, что у пациентов с БП поглощение ^{11}C -верапамила было на 18 % выше, чем у людей в контрольной группе, что, по мнению авторов, свидетельствовало о снижении при БП функции Р-гликопротеина. В другом исследовании этими же авторами при помощи аналогичных методов исследования было показано, что снижение функции Р-гликопротеина характерно не для ранних стадий БП и происходит при прогрессировании заболевания [30].

Другой механизм нарушения ГЭБ при БП связан с гипотезой о том [18], что селективное повреждение нейронов голубого пятна может способствовать не только проникновению токсичных металлов в нейроны ЧВ, но и увеличению накопления и токсических свойств, локализованных в этих нейронах биометаллов – в первую очередь, железа и меди. Авторы предполагают, что селективное повреждение нейронов голубого пятна связано с воздействием токсичных металлов, а его непосредственным следствием является снижение в этом образовании головного мозга концентрации норадреналина, который выполняет естественную защитную функцию по отношению к нейронам ЧВ и структурам ГЭБ [31].

Кроме того, нарушение проницаемости ГЭБ при БП связывают с кластеризацией и разрушением эндотелиальных клеток барьерного типа [32], что обусловлено активацией астроцитов вследствие образования олигомеров альфа-синуклеина. Однако указанный механизм нарушения проницаемости ГЭБ при БП предполагает, что основной причиной чрезмерного накопления железа в ЧВ является накопление в ней аномальной формы альфа-синуклеина, а это противоречит тому факту, что олигомеризация альфа-синуклеина при БП возможна исключительно в присутствии избытка железа.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ

Общеизвестно, что между концентрациями основных белков, участвующих в транспорте и накоплении железа в организме, – трансферринов и ферритинов – существует обратная зависимость: высокий уровень содержания ферритинов в клетках предполагает снижение содержания трансферринов в плазме крови. В связи с этим в литературе принято объяснять накопление железа в структурах ЧВ при БП высокой экспрессией трансферринов и обусловленным ей поступлением избытка железа из плазмы крови в структуры среднего мозга [33] или нарушением экспрессии ферритинов и вызванным им дисбалансом между содержанием реактивной формы железа и стабильной его формы [34]. Объективным доказательством в пользу первого объяснения является увеличение интенсивности иммунореактивности рецептора лактоферрина (белка лактотрансферрина) на нейронах и микросудах структур среднего мозга, выявленное на аутопсийном материале мозга людей с БП [35]. В пользу нарушения экспрессии ферритинов свидетельствует дисбаланс их накопления в структурах ЧВ, выявленный у людей с БП: высокая по сравнению с контролем концентрация тяжёлой цепи ферритина и низкая – лёгкой [36]. Как показано у *Caenorhabditis elegans* (свободноживущей почвенной нематоды), тяжёлая цепь ферритина вследствие возрастной дисфункции не может окислять на своих сайтах для железа его реактивную форму до стабильной [37]. В связи с этим концентрация лёгкой цепи ферритина, осуществляющей хранение стабильной формы железа, снижается.

Важное значение в накоплении железа в ЧВ при БП может иметь увеличение экспрессии транспортёра двух-

валентных металлов (DMT1, divalent metal transporter 1), которое было установлено как на моделях БП у лабораторных животных [38], так и на аутопсийном материале мозга людей с этим заболеванием [39].

Наряду с нарушением экспрессии белков, способствующих транспорту железа и его хранению, при БП может изменяться активность белков, участвующих в окислении (восстановлении) ионов железа и их элиминации из структур среднего мозга. Так, в литературе показано, что альфа-синуклеин способен проявлять свойства ферриредуктазы, т. е. он может восстанавливать Fe^{3+} до Fe^{2+} [40]. На ранних стадиях БП его трансформация в аномальную форму (бета-листа) и избыточная экспрессия нарушают баланс между содержанием реактивной и стабильной форм железа в клеточных структурах ЧВ, а на поздних стадиях заболевания они способствуют накоплению реактивной формы железа в связи с гибелью дофаминовых нейронов и потерей ими основного хелатора ионов железа в нейронах – нейромеланина [41]. На образцах аутопсийного мозга людей с БП было выявлено снижение на 80 % активности церуллоплазминферроксидазы – купропротеина, обеспечивающего элиминацию железа нейронами посредством ферропортина на интерстициальный апотрансферрин [42]. В другом исследовании образцов аутопсийного мозга людей с БП было установлено [43], что при этом заболевании снижается концентрации белка-предшественника амилоида, а это дестабилизирует ферропортин на поверхности мембран нейронов, препятствуя экспорту из них железа [44].

Таким образом, изменение экспрессии металлосодержащих белков может обуславливать накопление избыточного количества железа в ЧВ при БП на любом из этапов его метаболизма в головном мозге (поступление, окисление, хранение и элиминация).

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ НАКОПЛЕНИЮ ЖЕЛЕЗА В СТРУКТУРАХ ЧЁРНОГО ВЕЩЕСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Эти влияния обусловлены мутациями генов, которые кодируют белки, транспортирующие и связывающие железо. Мутации в гене муколипина (*TRPML1*) – белка, формирующего проницаемые для ионов биометаллов (железа, цинка и кальция) каналы, локализованные на мембранах эндосом и лизосом [45], как показано на лабораторных животных, могут приводить к нейродегенеративным заболеваниям [46]. Развивающаяся перегрузка лизосом железом сопровождается его дефицитом в цитоплазме нейронов, что впоследствии может приводить к нарушению функционирования системы регулирующих железо белков (IPR, iron regulatory proteins), координирующей на мРНК рецептора трансферрина и ферритина синтез этих белков [47]. Следовательно, мутация гена *TRPML1* приводит к нарушению локализации железа в нейронах, а это, в свою очередь, обуславливает развитие нейродегенерации.

Непосредственно с БП связывают мутацию *C282Y* в одном из генов хроматолиза (*HFE*), заболевания, при котором гормоноподобный пептид гексидин, синтезируемый гепатоцитами, инактивирует ферропортин – белок, способствующий элиминации железа из клеток [48]. Это заболевание обнаруживают у пациентов с БП в три раза чаще, чем у людей, не имеющих неврологической симптоматики [12]. В работах других исследователей положительная корреляция между риском развития БП и мутацией *C282Y* не прослеживалась, но в то же время она была определена для 3'-области трансферрина, связывающего и транспортирующего железо в крови, и генетической вариации белка-рецептора трансферрина-2 [49]. Учитывая, что белок-рецептор трансферрина-2 был обнаружен на мембранах дофаминовых нейронов компактной части ЧВ головного мозга [50], в том числе и на мембранах митохондрий этих нейронов, авторы указали на то, что при БП может быть реализован митохондриальный механизм патологии, опосредованный комплексом «трансферрин – трансферрин-2».

Таким образом, мутации генов, участвующих в метаболизме железа, могут не только обуславливать накопление избытка этого биометалла в структурах ЧВ при БП, но и являться причиной самого этого заболевания.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЧРЕЗМЕРНОМУ НАКОПЛЕНИЮ ЖЕЛЕЗА В ЧЁРНОМ ВЕЩЕСТВЕ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Утверждение о том, что высокое потребление железа с пищевыми продуктами и биологическими добавками к пище способствует увеличению его содержания в дофаминовых нейронах ЧВ [51], а это, в свою очередь, повышает риск развития БП, было впоследствии опровергнуто авторами, в работах которых была продемонстрирована противоположная тенденция: снижение риска развития этого заболевания у людей с повышенной концентрацией сывороточного железа [52]. Вместе с тем этим предполагаемым фактором риска увеличения избытка железа в структурах среднего мозга при БП пренебрегать не следует в связи с тем, что метаанализ исследований, посвящённых влиянию алиментарного железа на риск развития БП, показал увеличение такого риска у неиспаноязычных европеоидов Западной Европы [53].

Широко обсуждаемым в литературе фактором, способствующим чрезмерному накоплению железа в структурах головного мозга в условиях нейродегенерации, является митохондриальная дисфункция [54]. В этом случае основной причиной развития нейродегенерации считают накопление активных форм кислорода, которые повреждают митохондрии. Это приводит к снижению активности митохондриального комплекса I, что обуславливает понижение концентрации глутатиона, который в физиологических условиях образует комплексы с лабильным пулом клеточного железа, т. е. того железа, которое не связано с нейромеланином нейронов и ферритинами нейроглии. В связи с этим такое железо нака-

пливается в клетках и может проявлять свои высокореактивные свойства. Одновременно с этим активируется IPR1, а это приводит к увеличению экспрессии DMT1 и белка-рецептора трансферрина-1, что обуславливает увеличение транспорта железа. Следовательно, при митохондриальной дисфункции накопление железа обусловлено не только снижением содержания глутатиона в нейронах, но и увеличением транспорта самого железа в нейроны. Вместе с тем, если считать митохондриальную дисфункцию инициирующим фактором накопления избытка железа в структурах среднего мозга при БП, то, учитывая тот факт, что активные формы кислорода составляют до 20 % от его общего количества, поступающего в организм из экзогенных источников непрерывно и ежесуточно [55], а также факт снижения антиоксидантной защиты с возрастом [56], можно предположить, что заболевание диагностировали бы у большинства людей, достигших старости. Очевидно, что этот фактор, непосредственной причиной которого считают повышенную экспрессию аномальной формы альфа-синуклеина [57], начинает оказывать своё влияние не на начальной стадии заболевания, а по мере его течения, усугубляя начальные нарушения, связанные с накоплением реактивного железа и трансформацией альфа-синуклеина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ наиболее часто упоминаемых в литературе факторов, способствующих избыточному накоплению железа в структурах ЧВ головного мозга при БП, позволяет утверждать, что такие факторы, как воздействие токсичных металлов на головной мозг, нарушение проницаемости ГЭБ, изменение экспрессии металлосодержащих белков и генетические мутации, оказывают прямое или опосредованное влияние на формирование этого важнейшего морфохимического признака заболевания. Кроме того, он позволяет установить, что чрезмерному накоплению железа в структурах ЧВ при БП способствует воздействие на головной мозг не всех токсичных металлов, а только алюминия, ртути и свинца, аналогично тому, как этому же способствуют мутации не всех 16 генов, связанных с гомеостазом железа в организме, а лишь тех из них, которые кодируют белок-рецептор трансферрина-2 и трансферрин. Продолжение изучения причин накопления избытка железа в структурах среднего мозга при БП и тех последствий, которые могут быть обусловлены таким чрезмерным накоплением железа, помогут лучше понять этиологию и закономерности патогенеза заболевания.

Конфликт интересов

Автор данной статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism. *Am J Med*. 2019; 132(7): 802-807. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001
2. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016; 139(1): 318-324. doi: 10.1111/jnc.13691
3. Skou LD, Johansen SK, Okarmus J, Meyer M. Pathogenesis of DJ-1/PARK7-mediated Parkinson's disease. *Cells*. 2024; 13(4): 296. doi: 10.3390/cells13040296
4. Thomas GEC, Zarkali A, Ryten M, Shmueli K, Gil-Martinez AL, Leyland LA, et al. Regional brain iron and gene expression provide insights into neurodegeneration in Parkinson's disease. *Brain*. 2021; 144(6): 1787-1798. doi: 10.1093/brain/awab084
5. Hare DJ, Double KL. Iron and dopamine: A toxic couple. *Brain*. 2016; 139: 1026-1035. doi: 10.1093/brain/aww022
6. Zeng W, Cai J, Zhang L, Peng Q. Iron deposition in Parkinson's disease: A mini-review. *Cell Mol Neurobiol*. 2024; 44(1): 26. doi: 10.1007/s10571-024-01459-4
7. Knörle R. Neuromelanin in Parkinson's disease: From Fenton reaction to calcium signaling. *Neurotox Res*. 2018; 33(2): 515-522. doi: 10.1007/s12640-017-9804-z
8. David S, Jhelum P, Ryan F, Jeong SY, Kroner A. Dysregulation of iron homeostasis in the central nervous system and the role of ferroptosis in neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal*. 2022; 37: 150-170. doi: 10.1089/ars.2021.0218
9. Roe K. An alternative explanation for Alzheimer's disease and Parkinson's disease initiation from specific antibiotics, gut microbiota dysbiosis and neurotoxins. *Neurochem Res*. 2022; 47(3): 517-530. doi: 10.1007/s11064-021-03467-y
10. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain *in vivo*. *Ann Neurol*. 2005; 57(2): 176-179. doi: 10.1002/ana.20369
11. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 1045-1060. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70117-6
12. Guerreiro RJ, Bras JM, Santana I, Januario C, Santiago B, Morgadinho AS, et al. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort. *BMC Neurol*. 2006; 6: 24. doi: 10.1186/1471-2377-6-24
13. Li Y, Jiao Q, Xu H, Du X, Shi L, Jia F, et al. Biometal dyshomeostasis and toxic metal accumulations in the development of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2017; 10: 339. doi: 10.3389/fnmol.2017.00339
14. Foley PB, Hare DJ, Double KL. A brief history of brain iron accumulation in Parkinson disease and related disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022; 129(5-6): 505-520. doi: 10.1007/s00702-022-02505-5
15. Zecca L, Pietra R, Goj C, Mecacci C, Radice D, Sabbioni E. Iron and other metals in neuromelanin, substantia nigra, and putamen of human brain. *J Neurochem*. 1994; 62(3): 1097-1101. doi: 10.1046/j.1471-4159.1994.62031097.x
16. Biesemeier A, Eibl O, Eswara S, Audinot JN, Wirtz T, Pezzoli G, et al. Elemental mapping of neuromelanin organelles of human substantia nigra: Correlative ultrastructural and chemical analysis by analytical transmission electron microscopy and nano-secondary ion mass spectrometry. *J Neurochem*. 2016; 138(2): 339-353. doi: 10.1111/jnc.13648
17. Igboke IO, Igwenagu E, Igboke NA. Aluminium toxicosis: A review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol*. 2019; 12(2): 45-70. doi: 10.2478/intox-2019-0007

18. Pamphlett R, Bishop DP. The toxic metal hypothesis for neurological disorders. *Front Neurol.* 2023; 14: 1173779. doi: 10.3389/fneur.2023.1173779
19. Schäffer E, Piel J. Das Exposom im Fokus präventiver Maßnahmen für die Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung [The exposome in the context of preventive measures for Alzheimer's and Parkinson's diseases]. *Nervenarzt.* 2023; 94(10): 892-903. (In German). doi: 10.1007/s00115-023-01538-9
20. Gunnarsson LG, Bodin L. Occupational exposures and neurodegenerative diseases – A systematic literature review and meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(3): 337. doi: 10.3390/ijerph16030337
21. Garza-Lomby C, Posadas Y, Quintanar L, Gonsebatt ME, Franco R. Neurotoxicity linked to dysfunctional metal ion homeostasis and xenobiotic metal exposure: Redox signaling and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2018; 28(18): 1669-1703. doi: 10.1089/ars.2017.7272
22. Mezzaroba L, Alferi DF, Colado Simão AN, Vissoci Reiche EM. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology.* 2019; 74: 230-241. doi: 10.1016/j.neuro.2019.07.007
23. Schofield K. The metal neurotoxins: An important role in current human neural epidemics? *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(12): 1511. doi: 10.3390/ijerph14121511
24. Baj J, Flieger W, Barbachowska A, Kowalska B, Flieger M, Forma A, et al. Consequences of disturbing manganese homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(19): 14959. doi: 10.3390/ijms241914959
25. Gyrska A, Markiewicz-Gospodarek A, Markiewicz R, Chilimoniuk Z, Borowski B, Trubalski M, et al. Distribution of iron, copper, zinc and cadmium in glia, their influence on glial cells and relationship with neurodegenerative diseases. *Brain Sci.* 2023; 13(6): 911. doi: 10.3390/brainsci13060911
26. Bakulski KM, Seo YA, Hickman RC, Brandt D, Vadari HS, Hu H, et al. Heavy metals exposure and Alzheimer's disease and related dementias. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76(4): 1215-1242. doi: 10.3233/JAD-200282
27. Hémadi M, Miquel G, Kahn PH, El Hage Chahine JM. Aluminum exchange between citrate and human serum transferrin and interaction with transferrin receptor 1. *Biochemistry.* 2003; 42(10): 3120-3130. doi: 10.1021/bi020627p
28. Guo M, Ji X, Liu J. Hypoxia and alpha-synuclein: Inextricable link underlying the pathologic progression of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 919343. doi: 10.3389/fnagi.2022.919343
29. Carboni E, Lingor P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Metallomics.* 2015; 7: 395-404. doi: 10.1039/c4mt00339j
30. Bartels AL, Willemsen AT, Kortekaas R, de Jong BM, de Vries R, de Klerk O, et al. Decreased blood-brain barrier P-glycoprotein function in the progression of Parkinson's disease, PSP and MSA. *J Neural Transm (Vienna).* 2008; 115(7): 1001-1009. doi: 10.1007/s00702-008-0030-y
31. Benarroch EE. The locus ceruleus norepinephrine system: Functional organization and potential clinical significance. *Neurology.* 2009; 73(20): 1699-1704. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c2937c
32. Yuan Y, Sun J, Dong Q, Cui M. Blood-brain barrier endothelial cells in neurodegenerative diseases: signals from the "barrier". *Front Neurosci.* 2023; 17: 1047778. doi: 10.3389/fnins.2023.1047778
33. Baksi S, Tripathi AK, Singh N. Alpha-synuclein modulates retinal iron homeostasis by facilitating the uptake of transferrin-bound iron: Implications for visual manifestations of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med.* 2016; 97: 292-306. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.025
34. Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2019; 18(6): 00:e13031. doi: 10.1111/acer.13031
35. Wang J, Bi M, Liu H, Song N, Xie J. The protective effect of lactoferrin on ventral mesencephalon neurons against MPP+ is not connected with its iron binding ability. *Sci Rep.* 2015; 5: 10729. doi: 10.1038/srep10729
36. Kozirowski D, Friedman A, Arosio P, Santambrogio P, Dziwulska D. ELISA reveals a difference in the structure of substantia nigra ferritin in Parkinson's disease and incidental Lewy body compared to control. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13(4): 214-218. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.10.002
37. James SA, Roberts BR, Hare DJ, de Jonge MD, Birchall IE, Jenkins NL, et al. Direct *in vivo* imaging of ferrous iron dyshomeostasis in ageing *Caenorhabditis elegans*. *Chem Sci.* 2015; 6(5): 2952-2962. doi: 10.1039/c5sc00233h
38. Salazar J, Mena N, Hunot S, Prigent A, Alvarez-Fischer D, Arredondo M, et al. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(47): 18578-18583. doi: 10.1073/pnas.0804373105
39. Hirsch EC. Iron transport in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(3): 209-211. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70816-8
40. Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 34. doi: 10.3389/fnagi.2013.00034
41. Sian-Hulsmann J, Riederer P. The role of alpha-synuclein as ferrireductase in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2020; 127(5): 749-754. doi: 10.1007/s00702-020-02192-0
42. Abdeen AH, Trist BG, Double KL. Empirical evidence for biometal dysregulation in Parkinson's disease from a systematic review and Bradford Hill analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022; 8(1): 83. doi: 10.1038/s41531-022-00345-4
43. Ayton S, Lei P, Hare DJ, Duce JA, George JL, Adlard PA, et al. Parkinson's disease iron deposition caused by nitric oxide-induced loss of β -amyloid precursor protein. *J Neurosci.* 2015; 35(8): 3591-3597. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3439-14.2015
44. Wong BX, Tsatsanis A, Lim LQ, Adlard PA, Bush AI, Duce JA. β -Amyloid precursor protein does not possess ferroxidase activity but does stabilize the cell surface ferrous iron exporter ferroportin. *PLoS One.* 2014; 9(12): e114174. doi: 10.1371/journal.pone.0114174
45. Wang W, Zhang X, Gao Q, Xu H. TRPML1: An ion channel in the lysosome. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 222: 631-645. doi: 10.1007/978-3-642-54215-2_24
46. Mills E, Dong XP, Wang F, Xu H. Mechanisms of brain iron transport: Insight into neurodegeneration and CNS disorders. *Future Med Chem.* 2010; 2(1): 51-64. doi: 10.4155/fmc.09.140
47. Fonseca Ó, Ramos AS, Gomes LTS, Gomes MS, Moreira AC. New perspectives on circulating ferritin: Its role in health and disease. *Molecules.* 2023; 28(23): 7707. doi: 10.3390/molecules28237707
48. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary

hemochromatosis. *Int J Hematol*. 2018; 107(1): 31-43. doi: 10.1007/s12185-017-2365-3

49. Rhodes SL, Buchanan DD, Ahmed I, Taylor KD, Lorient MA, Sinsheimer JS, et al. Pooled analysis of iron-related genes in Parkinson's disease: Association with transferrin. *Neurobiol Dis*. 2014; 62: 172-178. doi: 10.1016/j.nbd.2013.09.019

50. Mastroberardino PG, Hoffman EK, Horowitz MP, Betarbet R, Taylor G, Cheng D, et al. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2009; 34(3): 417-431. doi: 10.1016/j.nbd.2009.02.009

51. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Checkoway H. Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology*. 2003; 60(11): 1761-1766. doi: 10.1212/01.wnl.0000068021.13945.7f

52. Pichler I, Del Greco MF, Gögele M, Lill CM, Bertram L, Do CB, et al. Serum iron levels and the risk of Parkinson disease: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2013; 10(6): e1001462. doi: 10.1371/journal.pmed.1001462

53. Cheng P, Yu J, Huang W, Bai S, Zhu X, Qi Z, et al. Dietary intake of iron, zinc, copper, and risk of Parkinson's disease: A meta-

analysis. *Neurol Sci*. 2015; 36(12): 2269-2275. doi: 10.1007/s10072-015-2349-0

54. Muñoz Y, Carrasco CM, Campos JD, Aguirre P, Núñez MT. Parkinson's disease: The mitochondria-iron link. *Parkinsons Dis*. 2016; 2016: 7049108. doi: 10.1155/2016/7049108

55. Ramalingam M, Kim SJ. Reactive oxygen/nitrogen species and their functional correlations in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012; 119(8): 891-910. doi: 10.1007/s00702-011-0758-7

56. Мезенцев Ю.А., Осипова О.А. Обзор современной информации о влиянии оксидативного стресса на преждевременное старение. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022; 5: 249-269. [Mezentsev YuA, Osipova OA. Review of current information impact of oxidative stress on premature aging. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022; 5: 249-269. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-5-249-269

57. Bir A, Sen O, Anand S, Khemka VK, Banerjee P, Cappai R, et al. α -synuclein-induced mitochondrial dysfunction in isolated preparation and intact cells: Implications in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014; 131(6): 868-877. doi: 10.1111/jnc.12966

Сведения об авторе

Сальков Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Института мозга, ФГБНУ «Научный центр неврологии», e-mail: vla-salkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>

Information about the author

Vladimir N. Salkov – Dr.Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology, e-mail: vla-salkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>