

Роль биометаллов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона (обзор)

А. А. Пилипович, к.м.н., доцент

В. Л. Голубев, д.м.н., проф. кафедры

Ал. Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Р. Р. Тютин, аспирант

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Role of biometals in pathogenesis treatment of Parkinson's disease (overview)

A. A. Pilipovich, V. L. Golubev, Al. B. Danilov, R. R. Tyutina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Роль экзогенных факторов в возникновении нейродегенеративных заболеваний показана во множестве работ: о влиянии облучения, нейротоксикантов, пестицидов и других органических и неорганических веществ. Одним из интересных и перспективных направлений для изучения патогенеза нейродегенераций является анализ состава и соотношения микроэлементов в различных тканях и органах человека. Влиянию микроэлементов на развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, уделяется особое внимание, поскольку у таких пациентов обнаруживаются множественные нарушения в гомеостазе основных эндогенных биометаллов мозга (кальций, магний, цинк, железо, марганец, медь, и др.). С одной стороны, в клетке или ее компонентах, где металлы играют ключевую роль в биологических процессах, может возникать дефицит металла, с другой – металлы могут аккумулироваться в патологических протеинах, вызывая дисфункцию и гибель клетки. Протеиновая агрегация – общая черта всех нейродегенеративных заболеваний. Специфические изменения концентрации биометаллов в различных средах организма можно рассматривать в качестве ранних биомаркеров нейродегенераций. А выявление надежных биомаркеров считается первостепенной задачей для развития направления ранней терапии и профилактики заболевания, в частности БП. Изменение в распределении металла, клеточный дефицит и секвестрация в патологических протеинах – аномалии, на которые необходимо воздействовать при нейродегенерации. В настоящее время примерно 800 соединений используются или тестируются для лечения БП, из них примерно 250 имеют предполагаемые или установленные свойства хелатирования металлов (Cu, CuI, Fe, FeII, FeIII, MnII, ZnII), которые участвуют в дисгомеостазе при БП. Имеющихся на сегодня знаний о патогенезе наиболее часто встречающихся нейродегенераций, таких как БА и БП, еще недостаточно для разработки четких рекомендаций по терапии с помощью биометаллов и других микроэлементов, но работа в этом направлении активно ведется.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, патогенез болезни Паркинсона, биометаллы, микроэлементы.

Summary

The role of exogenous factors in the occurrence of neurodegenerative diseases has been shown in many works: on the effects of radiation, neurotoxins, pesticides and other organic and inorganic substances. One of the interesting and promising areas for studying the pathogenesis of neurodegeneration is the analysis of the composition and ratio of trace elements in various tissues and organs of a person. The influence of trace elements on the development of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, is given special attention, since such patients show multiple disorders in the homeostasis of the main endogenous brain biometals (calcium, magnesium, zinc, iron, manganese, copper, etc.). On the one hand, in a cell or its components, where metals play a key role in biological processes, a metal deficiency can occur, on the other hand, metals can accumulate in pathological proteins, causing cell dysfunction and death. Protein aggregation is a common feature of all neurodegenerative diseases. Specific changes in the concentration of biometals in various environments of the body can be considered as early biomarkers of neurodegenerations. And the identification of reliable biomarkers is considered a paramount task for the development of the direction of early therapy and prevention of the disease, in particular PD. A change in the distribution of metal, cell deficiency and sequestration in pathological proteins are abnormalities that must be addressed during neurodegeneration. Currently, approximately 800 compounds are used or tested for the treatment of PD, of which approximately 250 have the expected or established chelation properties of metals (Cu, CuI, Fe, FeII, FeIII, MnII, ZnII) that are involved in dyshomeostasis in PD. Today's knowledge of the pathogenesis of the most common neurodegenerations, such as AD and PD, is still not enough to develop clear recommendations for therapy with biometals and other trace elements, but work in this direction is actively ongoing.

Key words: neurodegenerative disorders, Parkinson's disease, pathogenesis of Parkinson's disease, biometals, trace elements.



А. А. Пилипович



В. Л. Голубев



Ал. Б. Данилов



Р. Р. Тютин

В связи с широкой распространенностью и печальным прогнозом нейродегенераций во всем мире ведется активная работа по изучению их этиологии и патогенеза, выдвигаются многочисленные теории возникновения (генетических нарушений,

отложения патологических белков, нарушений метаболизма различных элементов, воспаления и другие), но ни одна из них не имеет однозначного подтверждения или опровержения. Вполне возможно, что все эти теории являются звеньями одной

патогенетической цепи. Предполагается, что этиология нейродегенераций, вероятнее всего, связана с взаимодействием между генами и факторами окружающей среды, которые способны модулировать экспрессию генов и белковый метаболизм [1]. Роль эк-

Таблица 1
Основные нейродегенеративные заболевания и характерные патологические протеиновые агрегаты [10]

Нейродегенеративное заболевание	Локализация в мозге	Протеиновые агрегаты / субклеточная локализация
Болезнь Альцгеймера	Кора мозга, гиппокамп	Нейрофибрилярные сплетения; сенильные бляшки, гранулаковокулярные включения и нитевидные структуры в нейрофилах
Болезнь Паркинсона	Кора мозга, средний мозг (ЧС)	Скопления агрегатов α -синуклеина – тельца Леви (в теле нейрона) и невриты Леви (в отростках нейрона)
Латеральный амиотрофический склероз	Спинальный мозг, неостриатум	Цитоплазмические включения
Болезнь Гентингтона	Кора мозга и стриатум	Внутриядерные включения и дистрофические невриты
Прионовые болезни	Кора мозга, гиппокамп, височная кора	Лизосомальные везикулы
Фронтотемпоральная деменция	Фронтальная и височная доли, неокортекс	Цитоплазмические включения
Ишемия – реперфузионный инсульт	Гиппокамп, область CA1	Цитозольные и расположенные рядом с ядром включения

зогенных факторов в возникновении нейродегенеративных заболеваний показана во множестве работ: о влиянии облучения [2], нейротоксикантов и пестицидов [3–6] и других органических и неорганических веществ [7, 8]. Одним из интересных и перспективных направлений для изучения патогенеза нейродегенераций является анализ состава и соотношения микроэлементов в различных тканях и органах человека.

Известно, что в составе организма человека имеется свыше 80 химических элементов. Шесть из них – углерод, азот, водород, кислород, фосфор и сера (C, N, H, O, P, S) образуют основу живой материи (органогены). Еще десять элементов необходимы для поддержания структуры и функциональной активности биополимеров. Это так называемые биометаллы: натрий, калий, кальций, магний, цинк, железо, марганец, медь, кобальт и мо-

либден (Na, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Mn, Cu, Co, Mo), некоторые исследователи склонны включать в данную группу также ванадий, никель и хром (V, Ni, Cr). Функции остальных окончательно не установлены. Надо отметить, что наибольшая концентрация Zn, Fe, Mn, Cu определена в головном мозге. Для поддержания постоянной концентрации ионов металлов в организме существуют депонированные и транспортные формы (например, в составе ферритина депонируется около 25 % железа организма). Регуляция металлолигандного гомеостаза осуществляется с помощью нервной, эндокринной и иммунной систем [9].

Влиянию микроэлементов на развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (БАС), уделяется особое внимание, поскольку

у таких пациентов обнаруживаются множественные нарушения в гомеостазе основных эндогенных биометаллов мозга. С одной стороны, в клетке или ее компонентах, где металлы играют ключевую роль в биологических процессах, может возникать дефицит металла. С другой – металлы могут аккумулироваться в патологических протеинах, вызывая дисфункцию и гибель клетки. Протеиновая агрегация – общая черта всех нейродегенеративных заболеваний, основные нейродегенерации и характерные для них протеиновые агрегаты представлены в табл. 1. Однако состав и расположение патологических агрегатов разные, что обуславливает различия в патогенезе и клинической картине.

В настоящее время специфические нарушения гомеостаза биометаллов при нейродегенеративных заболеваниях активно изучаются с целью разработки новых возможностей диагностики и терапии. Специфические изменения концентрации биометаллов в различных средах организма можно рассматривать в качестве ранних биомаркеров нейродегенераций. А выявление надежных биомаркеров считается первостепенной задачей для развития направления ранней терапии и профилактики заболевания, в частности БП. Хорошо известно, что до возникновения очевидных симптомов БП много лет течет незаметно, а проявляются они, когда уже погибло более 50 % дофаминергических нейронов [11]. В качестве ранних биомаркеров предлагаются разные клинические симптомы и признаки, например ухудше-



Рисунок 1. Возможные механизмы развития нейродегенеративного процесса при нарушении клеточного гомеостаза металлов.

ние обоняния, нарушение цветового зрения, эпизоды депрессии, запоры и пр. Однако все эти симптомы неспецифичны и должны рассматриваться в совокупности с другими ранними нейрохимическими и нейровизуализационными признаками. И в данном аспекте измерения биометаллов могут оказаться весьма полезными.

Участие биометаллов в патогенезе болезни Паркинсона было показано неоднократно [12]. Нарушение клеточного гомеостаза металлов (особенно Fe, Cu, и Mn) может вызвать нейродегенерацию посредством самых разных механизмов (рис. 1), в частности индукции окислительного стресса, усиления агрегации α -синуклеинов и фибриллообразования, активации клеток микроглии, приводящей к воспалению и нарушению продукции металлопротеинов, и других процессов.

При нейродегенеративных заболеваниях аномальные взаимодействия «металл – белок» могут привести к повреждению гематоэнцефалического барьера или энергетическому дисбалансу в мозге, поскольку металлрегулирующая транспортная система зависит от АТФазной активности [13, 14]. Соответственно нарушение гомеостаза металлов может возникать даже у субъектов, которые не подвергаются воздействию токсичных сред [15]. С другой стороны, первые признаки неврологических и нервно-мышечных нарушений при нейродегенерации могут быть вызваны накоплением токсичных металлов. Например, кадмий (Cd) связан с окислительным стрессом и ингибированием супероксиддисмутазы, свинец (Pb), Cd и мышьяк (As) могут вызывать повреждение гематоэнцефалического барьера [16].

Железо (Fe) – это первый металл, о котором необходимо упомянуть, рассматривая нарушения метаболизма при БП. Хорошо известно, что при БП обнаруживается местное увеличение концентрации Fe в черной субстанции (ЧС), тогда как в спинномозговой жидкости отмечается снижение активности ферроксидазы [17], и этому сопутствует его низкий плазменный уровень. Возможно, удержание Fe в головном мозге связано с нарушением его выхода в плазму. Данный процесс может нарушаться в связи с изменением про-

ницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), увеличением количества железненосящих рецепторов (в том числе рецепторов трансферрина ГЭБ и железненосящих рецепторов нейронов [18]).

Кроме количественных изменений ионов Fe в ЧС, наблюдаются и качественные сдвиги: увеличивается соотношение Fe^{2+}/Fe^{3+} , что приводит к повышению продукции свободных радикалов (через реакцию Фентона, рис. 2), а следовательно, к окислительному стрессу и нарушению функции нигральных нейронов [19]. Fe необходимо в реакции Фентона (реакция пероксида водорода с ионами Fe), которая усиливает синтез белка, в частности способствует накоплению α -синуклеина. Таким образом, увеличение отложения α -синуклеина непосредственно связано с Fe.

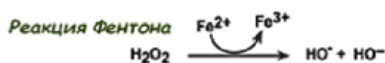


Рисунок 2. Участие железа в реакции Фентона.

К тому же в реализации феномена накопления Fe в ЧС при БП имеют

значение изменение содержания нейромеланина и повышение концентрации Н- и L-ферритина: нейромеланин захватывает активные ионы двухвалентного железа (Fe^{2+}), которые способны инициировать окислительный стресс; при БП в черной субстанции повышается число ферритин-иммунореактивных микроглиальных клеток, а активация микроглии может способствовать переходу Fe ферритина в свободную цитозольную токсическую форму [20]. Известно, что Fe может специфически изменять дофамин, вызывая образование его токсичных побочных продуктов, разрушающих дофаминергические нейроны. Один из таких метаболических продуктов – 3,4-дигидроксифенилацетальдегид дофамин индуцирует агрегацию α -синуклеина в присутствии Fe [21].

Феномен накопления Fe в ЧС – гиперэкхогенность черной субстанции (ГЧС) в последнее время довольно широко используется при диагностике клинически сложных случаев БП с помощью транскраниальной сонографии (ТКС). К примеру, на рис. 3 представлены изображения черной субстанции пациентов с мультисистемной атрофи-

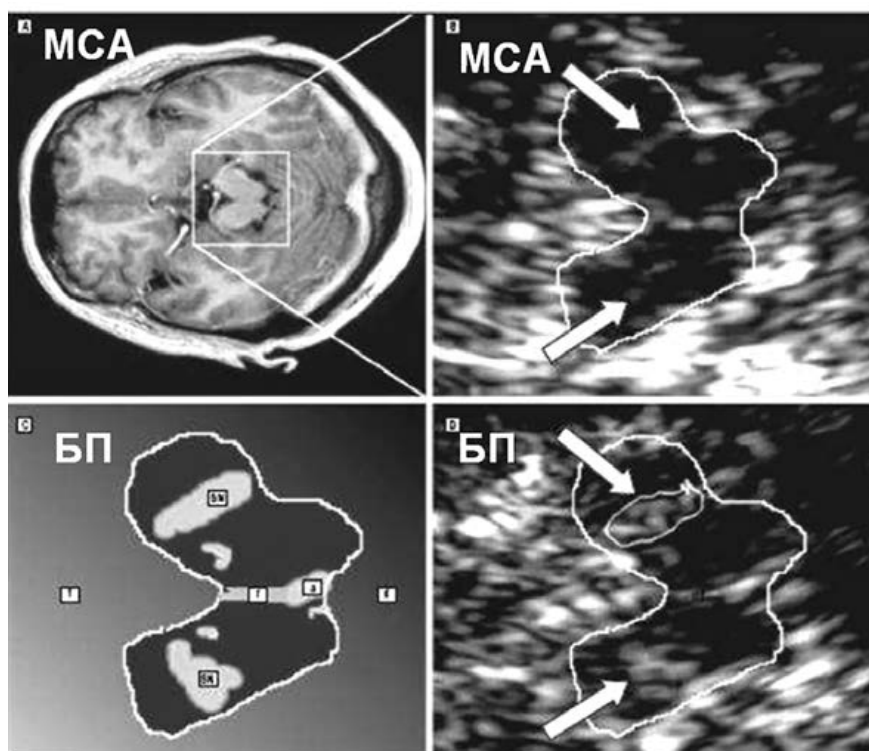


Рисунок 3. МРТ и ТКС срезы среднего мозга при МСА и БП [26].

Примечание: SN – черная субстанция, а – водопровод, d – дорзальный, f – фронтальный, г – шов; МСА (А–В) – нормальная черная субстанция; БП (С–Д) – гиперэхогенная черная субстанция. Рисунок Godani et al. Journal of Diagnostic Imaging in Therapy. 2014; 1 (1): 110–128.

Таблица 2
Основные селенопротеины и их неврологическая функция [33]

Селенопротеины (аббревиатура)	Биологическая роль
Селенопротеин Р (SeP)	Сохранение Se в мозге Антиоксидант
Семейство глутатионпероксидаз (GPx)	Защита от оксидативного стресса Модуляция активности других селенопротеинов
Селенопротеин Н (SeH)	Модуляция митохондриального биогенеза Поддержание стабильности генома Индукция синтеза глутатиона
Селенопротеин М (SeM)	Модуляция антиоксидантной активности Поддержание окислительно-восстановительного баланса Активация сигнальных путей ERK MARK (митоген-активирующие протеин киназы) Модуляция активации микроглии Модуляция экспрессии генов
Селенопротеин S (SeS)	Модуляция функции астроцитов
Селенопротеин W (SeW)	Антиоксидант Опосредование синаптической адаптации
Семейство тиоредоксинредуктаз (TrxR)	Защита ДНК Антиоксидант Противовоспалительная Модуляция митохондриальной активности Регуляция роста и апоптоза

ей (МСА) и БП и наглядно продемонстрированы гиперэхогенность ЧС при БП и отсутствие таковой при МСА.

На сегодняшний день хорошо известно, что гиперэхогенность ЧС является практически облигатной сонографической характеристикой БП. При площади гиперэхогенности ЧС, большей или равной 20 мм², вероятность диагноза БП составляет 90 %. Известно также, что гиперэхогенность ЧС обнаруживается у 10 % здоровых индивидуумов разных возрастов (от 16 до 83 лет) и эти люди составляют группу повышенного риска БП [22]. Поскольку феномен гиперэхогенности ЧС проявляется уже на доклинических стадиях, он позиционируется как один из ранних маркеров БП [23–25].

Что касается употребления Fe с пищей, то в ряде работ сообщается о риске развития БП при повышенном потреблении железа, а также при низком уровне трансферрина (когда увеличивается количество свободных ионов Fe, индуцирующих оксидативный стресс) [27]. Однако в одних наблюдениях подобная закономерность отмечалась при повышенном потреблении только негемового Fe одновременно с низким потреблением витамина С, в других не наблюдалась вовсе [28, 29].

Медь (Cu) – еще один биометалл, нарушение метаболизма которого, предположительно, влияет на развитие нейро-

дегенераций. Cu является необходимым компонентом митохондрий. В норме большая ее часть связана с протеинами или глутатионом. Наличие избытка свободной меди означает клеточную дисфункцию. Известно, что мутант Cu–Zn SOD 1 способствует митохондриальным функциональным нарушениям при нейродегенерациях. При БП обнаружено снижение связанной меди и церулоплазмина в базальных ганглиях и черной субстанции, повышение свободной меди и снижение активности ферроксидазы (церулоплазмина) в ЦСЖ [30].

Селен (Se) образует порядка 25 различных селенопротеинов, которые, как полагают, играют существенную роль в защите нейронов от окислительного повреждения, и эта защитная роль нарушается при нейродегенеративных заболеваниях (табл. 2). Уровни Se в центральной нервной системе ниже, чем в других органах, однако мозг вместе с репродуктивной и эндокринной системами является вершиной селеновой иерархии. Приоритет сохранения Se в мозге объясняет, почему на его концентрацию в нервной ткани не оказывает существенного влияния недостаточность питания [31]. Например, крысы с дефицитом Se показывают его снижение на 29 % в мозге, в то же время в печени и почках снижение достигает 99 и 92 % соответственно [32].

Показано, что при БП снижено содержание селенопротеина Р и GPx4, и нарушение метаболизма GPx4 считается частью патогенеза БП. Дефицит Se делает клетки особо чувствительными к недостатку дофамина – экспериментально показано, что введение Se уменьшает недостаточность стригатного дофамина, вызванную нейротропным токсином МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин – органическое соединение, вызывающее поражение нейронов ЧС и постоянные симптомы паркинсонизма) и нормализует моторную активность животного. Тем не менее наблюдения за людьми не дают четкой связи пищевого статуса селена с БП [34].

Марганец (Mn) может накапливаться в организме и способен влиять на развитие нейродегенераций. При исследовании крови, мочи и волос пациентов с БП показано, что уровень Mn-альбуминового комплекса у них в четыре раза выше, чем у здоровых испытуемых [35]. Этот элемент является кофактором многих ферментов (глутамин-синтетазы, пируватдекарбоксилазы, Mn-супероксиддисмутазы и аргиназы) и участвует в синтезе и метаболизме нейротрансмиттеров, в осуществлении нейронных и глиальных функций. Ряд авторов описывают токсичное воздействие Mn преимущественно на базальные ядра (бледный шар, ядро Льюиса, ЧС). Введение Mn в бледный шар вызывает грубые нейрональные повреждения и смерть клеток. При длительном поступлении в организм Mn или его соединений (профессиональной интоксикации) возможно развитие симптомов паркинсонизма [36]. На животных моделях БП показано, что микстура, содержащая двух- и трехвалентный Mn, вызвала поведенческие и другие патологические изменения, включающие симптомы паркинсонизма [37]. Но взаимосвязь между повышенным потреблением продуктов, содержащих марганец (бобовые, орехи, различные виды злаков), и БП у людей не была установлена [38]. Сообщается, что механизм Mn-индуцированной патологии при БП сложен. Так, известно, что изменения транспортера двухвалентного металла (DMT-1) связаны с повышенной восприимчивостью

к БП. DMT-1 является посредником в аккумуляции Mn, он транспортирует двухвалентный Mn в цитозоль на хранение. Также обнаружено, что пациенты с Mn-индуцированным паркинсонизмом имеют одну гомозиготную мутацию в *SLC30A10*, которая влияет на повышение уровней Mn в мозге вместе с тяжелой нейрональной потерей в базальных ганглиях и бледном шаре [39]. В недавнем исследовании предполагается, что *SLC30A10* является экспортером Mn, локализованным в клеточных мембранах, и что он опосредует нейротоксичность Mn при БП через блокаду выводящей активности транспортера [40].

Цинк (Zn) играет первостепенную роль в синаптической передаче (оказывает модулирующее влияние на общую возбудимость мозга через влияние на глутамат, ГАМК, рецепторы) и синаптической пластичности. Имеются данные, что высокие концентрации ионов Zn приводят к некрозу нейронов и нейроглии, тогда как умеренное их повышение инициирует в данных клетках механизм апоптоза [41].

Магний (Mg) является главным кофактором многих ферментов, влияющих на синтез белка, клеточный цикл, целостность митохондрий, модуляцию межклеточной транспортировки Ca и K и нейротрансмиссию. Его дефицит связан со снижением качества памяти, депрессией и нарушением нервно-мышечной передачи. Связь между повышением уровня Mg сыворотки, крови и спинномозговой жидкости и БП (по сравнению с контрольными субъектами) подтверждена результатами мета-анализа, для которого было отобрано 17 исследований «случай – контроль» [42]. В ряде работ показано, что повышенный уровень Mg в мозге может предотвратить снижение числа дофаминовых нейронов и увеличить длину аксонов в ЧС, затормозить клеточную генерацию свободных радикалов и поддержать выработку АТФ. Описаны защитная функция Mg от токсичности МПТП и способность ингибирования спонтанной и железо-индуцированной агрегации α -синуклеина [43, 44]. В опытах на крысах [45], которых с раннего возраста кормили пищей с низким уровнем Mg, у животных обнаружи-

лось снижение количества дофаминергических нейронов и активация микроглии в черной субстанции pars compacta. Кроме того, диета с низким содержанием магния ассоциировалась с дефицитом обонятельной функции, обычно присутствующим у пациентов с БП. Многоцентровое клиническое исследование «случай – контроль» в Японии выявило снижение риска развития БП при повышенном потреблении Mg, Fe, Zn; взаимосвязь с повышением потребления Cu и Mn не была отмечена [46].

Кальций (Ca) играет ключевую роль в передаче сигнала в нервной клетке, его дефицит связан с первыми признаками неврологических и нервно-мышечных нарушений при нейродегенерациях. Показано, что нейроны компактной части ЧС обладают автономной врожденной активностью, которая отвечает за генерацию метаболического стресса и осуществляется с помощью Ca-зависимых каналов Cav 1.3 типа L [47]. В физиологических условиях она компенсируется буферизацией митохондрий, но при дисфункции митохондрий запускаются механизмы основного метаболического стресса и нейродегенерации. Также известно, что при БП обнаруживается дефект митохондриального комплекса I. Отмечен ряд взаимодействий между α -синуклеином, ионами Ca и дофамином в нейронах компактной части ЧС, которые могут приводить к дисбалансу и изменению структуры белков и избирательной восприимчивости этих нейронов [48]. Исследование влияния дефицита потребления Ca и (или) Mg с пищей у крыс показало признаки более выраженной дофаминергической нейродегенерации (меньшее количество дофаминергических нейронов, активация микроглии, уменьшенный размер миелиновых волокон черной субстанции) [49]. В то же время в исследовании пациентов с БП повышенное потребление Ca не оказывало влияния на риск развития и прогрессирование заболевания [50].

Многие биологические металлы и микроэлементы при БП не сбалансированы, что показано в серии исследований на животных и ряде клинических работ:

- на животной модели БП было показано значительное увеличение уровней As, S, Mg и Zn в волосах 12-месячных крыс по сравнению с 6-месячными, что приблизительно соответствует возрасту человека 30 и 18 лет [51], у той же животной модели БП было показано уменьшение уровней K, Si (кремния), Cu, Zn;
- при сравнении состава волос здоровых добровольцев и пациентов с БП у последних обнаружено значительное снижение уровней Ca и Mg, а также Sr и Cd (стронция и кадмия), причем изменения зависели от стадии заболевания, то есть представляли собой потенциальные маркеры тяжести заболевания [52];
- при оценке элементов в составе волос пациентов с БП методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой были отмечено более низкое содержание Fe, Ca, Mg, повышение уровня Zn по сравнению с группой контроля [53];
- при исследовании плазмы крови пациентов с БП было отмечено увеличение содержания Cr, Al (хрома и алюминия) преимущественно при дрожательной форме, Se и Zn, снижение концентрации Pb (свинца) по сравнению с группой контроля [54];
- в спинномозговой жидкости пациентов с БП были выявлены более низкие концентрации Fe, Si и отмечено снижение концентрации Mg, коррелирующее с продолжительностью и тяжестью заболевания [55];
- в ходе исследования микроэлементного состава ротовой жидкости пациентов с БП были выявлены избыточное содержание токсичных микроэлементов – Ba (бария), Pb, Al, Cd (кадмия), Ni (никеля), As и относительный недостаток Fe, Cr, Se по сравнению с группой контроля [56].

Приведенные данные обосновывают интерес к исследованиям профиля микроэлементов в волосах и жидкостях организма как к способу ранней диагностики БП, возможности получения ранних биомаркеров нейродегенеративных заболеваний [57–59]. Их уровень в различных тканях и органах



Рисунок 4. Основные направления коррекции дисбаланса биометаллов при нейродегенерации.

во многом отражает гомеостатический статус организма и может являться весьма чувствительным и точным критерием для выявления тех или иных патологических состояний [60].

Оценку изменений микроэлементов в организме в рутинной практике проще всего проводить по волосам, крови и моче, и эти методы используются во многих исследованиях. Плазма и моча представляют собой подходящую матрицу для измерения состава микроэлементов в течение последних суток. Волосы длиной 2 см отражают то, что было в кровотоке последние 30 дней [61], кроме того, уровень микроэлементов в волосах до 10 раз выше, чем в крови или моче, волосы можно поделить на сегменты и отслеживать динамику изменений, их легко хранить и транспортировать, поэтому Агентство по охране окружающей среды США (US Environmental Protection Agency, EPA) утвердило использование человеческого волоса в качестве матрицы для мониторинга окружающей среды [62]. На животной модели БП показано, что анализ волос может быть полезен для скрининга, поскольку их состав может быть модифицирован при БП гораздо раньше, чем наступит гибель 50 % дофаминергических нейронов [63].

Однако необходимо учитывать, что общие измерения содержания металлов в образцах тканей (и даже тканей мозга) позволяют обнаружить только верхушку айсберга, большинство же важных

изменений происходят на микроскопическом и биохимическом уровнях. Каждый из протеинов, вовлеченных в эти изменения, взаимодействует с биологическими переходными металлами. Например, прекурсоры тау- и амилоид протеинов, обнаруживающиеся при нейродегенерации, играют важную роль в нормальном нейрональном гомеостазе железа [64]. Знания взаимодействий «металл – лиганд» необходимы для создания новых лекарственных препаратов. Изменение в распределении металла, клеточный дефицит и секвестрация в патологических протеинах – аномалии, на которые необходимо воздействовать при нейродегенерации (рис. 4). И, вероятно, эти аномалии могут быть исправлены, что было отчетливо продемонстрировано на животных моделях. В настоящее время (с 2014 по 2019 год) примерно 800 соединений используются или тестируются для лечения БП, из них примерно 250 имеют предполагаемые или установленные свойства хелатирования металлов (CuII, CuI, FeII, FeIII, MnII, ZnII), которые участвуют в дисгомеостазе при БП [65]. Коррекция нарушений гомеостаза металлов, по всей видимости, — гораздо более сложный процесс, чем просто, к примеру, удаление излишка металла с помощью энтеросорбента из кишечника или его пероральный прием в случае дефицита в клетке. В связи с этим многие исследования прямых взаимосвязей между потреблением

микроэлементов с пищей и развитием или уменьшением симптоматики заболевания терпят фиаско. В работах, описанных выше, приводятся данные по взаимосвязи употребления микроэлементов с пищей и БП, многие из них весьма противоречивы и нуждаются в дополнительной проверке и изучении, тем не менее ряду авторов удалось выявить некоторые закономерности. Недавно вышла отечественная работа по анализу пищевого поведения пациентов с начальными стадиями БП, в которой продемонстрирована тенденция к увеличению потребления Fe, Ca и снижению потребления Mg, выявлен дефицит потребления Cl, F, I, Si, Mo, Mn, Zn с пищей [66]. Полученные результаты еще раз демонстрируют влияние дисбаланса микроэлементов на развитие БП и предполагают возможность коррекции дефицита ряда микроэлементов с пищей.

Имеющихся на сегодня знаний о патогенезе наиболее часто встречающихся нейродегенераций, таких как БА и БП, еще недостаточно для разработки их эффективной терапии с помощью биометаллов и других микроэлементов, но работа в этом направлении активно ведется. Многие исследователи считают его весьма перспективным для терапии различных заболеваний, о чем свидетельствуют слова известного американского химика, кристаллографа, лауреата двух Нобелевских премий по химии (1954) и Премии мира (1962) Лайнуса Полинга: «Я считаю, здоровым организмом можно считать только тот, у которого все ферментные системы находятся в хорошо сбалансированном виде. Наступит время, когда врач будет лечить не язву, артрит или геморрой (что является лишь следствием), а первопричину – дефицит магния, калия, селена...»

Список литературы

1. Cannon JR, Greenamyre JT. Gene-environment interactions in Parkinson's disease: specific evidence in humans and mammalian models. *Neurobiol Dis.* 2013; 57 (9): 38–46.
2. Ratner MH, Farb DH, Ozer J, Feldman RG, Durso R. Younger age at onset of sporadic Parkinson's disease among subjects occupationally exposed to metals and pesticides. *Interdiscip Toxicol.* 2014; 7 (3): 123–133.
3. Carloni M., Nasuti C., Fedeli D., Montani M., Amici A., Vadhana M. S., Gabbianelli R. The impact of early life permethrin exposure on development of neurodegeneration in adulthood. *Exp. Gerontol.* 2012; 47: 60–66.
4. Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 (7): 547–55.

5. Carloni M., Nasuti C., Fedeli D., Montani M., Amici A., Vadhana M. S.D., Gabbianelli R. Early life permethrin exposure induces long-term brain changes in Nurr1, NF-kB and Nrf-2. *Brain Res.* 2013; 1515: 19–28.
6. Nasuti C., Carloni M., Fedeli D., Gabbianelli R., Di Stefano A., Cerasa L. S., Isabel S., Domingues V., Ciccocioppo R. Effects of early life permethrin exposure on spatial working memory and on monoamine levels in different brain areas of pre-senescent rats. *Toxicology.* 2013; 303: 162–168.
7. Chen P., Chakraborty S., Peres TV, Bowman AB, Aschner M. Manganese-induced Neurotoxicity: From C. elegans to Humans. *Toxicol Res (Camb).* 2015; 4 (2): 191–202.
8. Di Lorenzo F. Iron and Parkinson's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015; 36 (1): 24–27.
9. Логинова Н. В. Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике. Мн.: БГУ, 2006:203 с.
10. Biomaterials in neurodegenerative diseases. Mechanisms and Therapeutics. Edited by: White AR, Ascher M, Lucio GC, Bush AI. Academic Press, Elsevier 2017, 374.
11. Andersen, A.D.; Binzer, M.; Stenager, E.; Gramsbergen, J. B. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease – A systematic review. *Acta Neurol. Scand.* 2016.
12. Genoud S., Roberts B. R., Gunn A. P., Halliday G. M., Lewis S. J. G., Ball H. J., Hare D. J., Double K. L. Double Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017; 9: 1447–1455.
13. Caudle, M. W.; Guillot, T. S.; Lazo, C. R.; Miller, G. R. Industrial toxicants and Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2012, 33, 178–188.
14. Goldman, S. M. Environmental Toxins and Parkinson's Disease. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2014, 54, 141–164.
15. Song, J.; Kim, J. Degeneration of Dopaminergic Neurons Due to Metabolic Alterations and Parkinson's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2016, 8, 65–76.
16. Willis, A. W., Evanoff, B. A., Lian, M., Galarza, A., Wegryn, A., Schootman, M., Racette, B. A. Metal Emissions and Urban Incident Parkinson Disease: A Community Health Study of Medicare Beneficiaries by Using Geographic Information Systems. *Am. J. Epidemiol.* 2010, 172, 1357–1363.
17. Dusek P., Roos P. M., Litwin T., Schneider S. A., Flaten T. P., Aasef J. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 31: 193–203.
18. Hare D, Aytton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 34.
19. Berg D., Hochstrasser H. Iron Metabolism in parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2006; 21: 9: 1299–1310.
20. Федотова Е. Ю., Чечеткина А. О., Шадрина М. И. с соавт. Транскраниальная соннография при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии* 2011; 1: 49–55.
21. Jinsmaa Y., Sullivan P., Gross D., Cooney A., Sharabi Y., Goldstein D. S. Divalent metal ions enhance dopal-induced oligomerization of alpha-synuclein. *Neurosci. Lett.* 2014, 569: 27–32.
22. Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007; 64 (11): 1635–1640.
23. Doepp F., Plotkin M., Siegel L, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FF-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23: 405–410.
24. Gaenslen A., Unmuth B., Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 417–424.
25. Vlaar A. M., de Nijs T., van Kroonenburgh M. J. P. G., et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurology* 2008; 8: 42.
26. Godani et al. Journal of Diagnostic Imaging in Therapy. 2014; 1 (1): 110–128.
27. Zeynep S. A., Cannon J. R. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International.* 2015, 2015, 16 p.
28. Logroscino G., Gao X., Chen H., Wing A., Ascherio A. Dietary iron intake and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168: 1381–1388.
29. Cheng P., Yu J., Huang W., Bai S., Zhu X., Qi Z., Shao W., Xie P. Dietary intake of iron, zinc, copper, and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2015, 36 (12): 2269–2275.
30. Biomaterials in neurodegenerative diseases. Edited by White A., Aschner M., Costa L., Bush A. Academic Press. 2017; 439 p.
31. Pitts MW, Kremer PM, Hashimoto AC, et al. Competition between the brain and testes under selenium-compromised conditions: insight into sex differences in selenium metabolism and risk of neurodevelopmental disease. *J. Neurosci.* 2015; 35 (46): 15326–15338.
32. Haratake M., Koga K., Inoue M., Fuchigami T., Nakayama M. Absorption and retention characteristics of selenium in dorsal root ganglion neurons. *Metallomics.* 2011; 3 (10): 1019–1026.
33. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003; 300: 1439–1443.
34. Biomaterials in neurodegenerative diseases. Edited by White A., Aschner M., Costa L., Bush A. Academic Press. 2017; 439 p.
35. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Willkommen D, Skalnaya AA, Danilov AB, Pilipovich AA, Aschner M, Skalny AV, Michalke B, Skalnaya MG. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J. Trace Elem Med Biol.* 2019 Oct 28: 126423.
36. Kwakye G. F., Paoliello M. M., Mukhopadhyay S., Bowman A. B., Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015, 12: 7519–7540.
37. Sanchez-Belancourt I., Anaya-Martinez V., Gutierrez-Valdez AL., Ordóñez-Librado IL., Montiel-Flores E., Espinosa-Villanueva J., et al. Manganese mixture inhalation is a reliable Parkinson disease model in rats. *Neurotoxicology.* 2012; 33 (5): 1346–1355.
38. Zeynep S. A., Cannon J. R. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International.* 2015, 16 p.
39. Lechpammer M., Clegg MS., Muzar Z., Huebner PA., Jin X., Liu M.-Y., Zhang D.-F., Gao H., Wei M.-J. Elevated circulating magnesium levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2018; 14: 3159–3168.
40. Golts N., Snyder H., Frasier M., Theisler C., Choi P., Wolozin B. Magnesium inhibits spontaneous and iron-induced aggregation of alpha-synuclein. *J. Biol. Chem.* 2002, 277 (18): 16116–16123.
41. Hashimoto T., Nishi K., Nagasao J., Tsuji S., Oyanagi K. Magnesium exerts both preventive and ameliorating effects in an in vitro rat Parkinson disease model involving 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) toxicity in dopaminergic neurons. *Brain Research.* 2008, 1197: 143–151.
42. Ádén, E.; Carlsson, M.; Poortvliet, E.; Stenlund, H.; Linder, J.; Edström, M.; Forsgren, L.; Häglin, L. Dietary intake and olfactory function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: A case-control study. *Nutr. Neurosci.* 2011, 14, 25–31.
43. Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17: 112–116.
44. Cali T., Ottoloni D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2014, 357 (2): 439–454.
45. Post M. R., Lieberman O. J., Mosharov E. V., Can Interactions Between alpha-Synuclein, Dopamine and Calcium Explain Selective Neurodegeneration in Parkinson's Disease? *Front. Neurosci.* 2018, 14 (12): 161.
46. Oyanagi K., Kawakami E., Kikuchi-Horie K., Ohara K., Ogata K., Takahama S., Wada M., Khira T., Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Neuropathology.* 2006, 26 (2): 115–128.
47. Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17: 112–116.
48. Nasuti, C.; Ferraro, S.; Giovannetti, R.; Piangerelli, M.; Gabbianelli, R. Metal and Microelement Biomarkers of Neurodegeneration in Early Life Permethrin-Treated Rats. *Toxics* 2016, 4, 3.
49. Ferraro S., Nasuti C., Piangerelli M., Guidi M., Giovannetti R., Ferri A., Gabbianelli R. Hair Microelement Profile as a Prognostic Tool in Parkinson's Disease. *Toxics.* 2016 Dec; 4 (4): 27.
50. Forte G., Alimonti A., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F., Sancesario G., Bocca B. Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair in Parkinson's disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2005, 19 (2–3): 195–200.
51. Gupta V., Ansari N. G., Garg R. K., Khattri S. Determination of Cd, Cr, Pb and Ni contents among Parkinson's disease individuals: a case-control study. *Int. J. Neurosci.* 2017, 127 (9): 770–775.
52. Bocca B., Alimonti A., Senofonte O., Pino A., Violante N., Petrucci F., Sancesario G., Forte G. Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. *J. Neurol. Sci.* 2006, 248: 23–30.
53. Рувинская Г. Р. Показатели функции слюнных желез и микроэлементный протект слюны у пациентов с болезнью Паркинсона: диагностическое значение. *Российский стоматологический журнал.* 2014. № 3. С. 35–39.
54. Ambeskovic, M.; Fuchs, E.; Beaumier, P.; Gerken, M.; Metz, G. A. Hair trace elemental profiles in aging rodents and primates: Links to altered cell homeodynamics and disease. *Biogerontology* 2013, 14, 557–567.
55. Geier, D. A.; Kern, J. K.; King, P. G.; Sykes, L. K.; Geier, M. R. Hair toxic metal concentrations and autism spectrum disorder severity in young children. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9, 4486–4497.
56. Domingues, V. F.; Nasuti, C.; Piangerelli, M.; Correia-Sá, L.; Ghezzi, A.; Marini, M.; Abruzzo, P. M.; Visconti, P.; Giustozzi, M.; Rossi, G.; et al. Pyrethroid Pesticide Metabolite in Urine and Microelements in Hair of Children Affected by Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Investigation. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, 388.
57. Скальный А. В., Грабекис А. Р., Демидов В. А., Детков В. Ю., Скальный М. Г., Березкина Е. С. Связь элементного статуса населения Центрального федерального округа с заболеваемостью. Часть 2. Эссенциальные и условно эссенциальные химические элементы. *Микроэлементы в медицине.* 2012. Т. 13. № 2. С. 1–7.
58. Martín-Camean, A.; Molina-Villalba, I.; Jos, A.; Iglesias-Linares, A.; Solano, E.; Camean, A. M.; Gil, F. Biomonitorization of chromium, copper, iron, manganese and nickel in scalp hair from orthodontic patients by atomic absorption spectrometry. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014, 37, 759–771.
59. EPA. Progress Report: Metal Mixtures and Children's Health. Available online: cfpub.epa.gov/ncer/abstracts/INDEX.cfm/fuseaction/display.abstractDetail/abstract/7978/report/2004 (accessed on 1 June 2004).
60. Nasuti C., Gabbianelli R., Falcioni M. L., Di Stefano A., Sozio P., Cantalamessa F. Dopaminergic system modulation, behavioural changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids. *Toxicology.* 2007; 229: 194–205.
61. Barnham K. J., Bush A. I. Biological metals and metal-targeting compounds in major neurodegenerative diseases. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43: 6727–6749.
62. Tosato M., Di Marco V. Metal Chelation Therapy and Parkinson's Disease: A Critical Review on the Thermodynamics of Complex Formation between Relevant Metal Ions and Promising or Established Drugs. *Biomolecules.* 2019; 9, 269.
63. Матюк Ю. В., Богданов П. Р., Богданов А. Р. Анализ потребления основных микроэлементов в структуре пищевого поведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Микроэлементы в медицине.* 2019; 3: 18–23.

Для цитирования: Пилипович А. А., Голубев В. А., Данилов А. Б., Тютин Р. Р. Роль биометаллов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона (обзор). *Медицинский алфавит.* 2020; (1): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-21-27>

For citation: Pilipovich A. A., Golubev V. A., Danilov A. B., Tyutina R. R. Role of biomaterials in pathogenesis treatment of Parkinson's disease (overview). *Medical alphabet.* 2020; (1): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-21-27>