

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

Нарушение обмена железа как возможный механизм развития нейродегенерации после новой коронавирусной инфекции COVID-19

© И.В. Литвиненко¹, И.В. Красаков^{1, 2}¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

Вовлечение нервной системы в патологический процесс, возникающий при инфицировании COVID-19, становится все более очевидным. Регулярно поднимается вопрос возможности дебюта или прогрессирования уже развившегося синдрома паркинсонизма у пациентов, перенесших COVID-19. Выдвигается большое количество гипотез, объясняющих данную взаимосвязь. Предполагается, что нарушение обмена железа в головном мозге может лежать в основе развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Проведен анализ исследований по вопросу возможного влияния нарушения обмена железа на возникновение и механизм развития нейродегенеративных заболеваний после инфицирования SARS-CoV-2. Описаны процессы физиологического поддержания гомеостаза железа, а также влияния физиологического старения на накопление железа в центральной нервной системе. Обсуждается взаимосвязь гиперферритинемии, возникающей при COVID-19, и ферроптоза как основы нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. Описаны основные молекулярные механизмы, участвующие в ферроптозе. Приведены примеры вовлечения нарушения гомеостаза металлов в процесс изменения структуры α -синуклеина, синтеза β -амилоида, гиперфосфорилированного тау-белка. Обсуждаются причины избыточного накопления железа в определенных структурах головного мозга. Проанализирован вопрос возможности использования оценки изменения обмена железа в качестве нового биомаркера прогрессирования болезни Паркинсона (1 рис., библи.: 62 ист.).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; гиперферритинемия; железо; нейродегенерация; ферритин; ферроптоз; COVID-19; SARS-CoV-2.

Как цитировать:

Литвиненко И.В., Красаков И.В. Нарушение обмена железа как возможный механизм развития нейродегенерации после новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 13–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

The disorder of the iron metabolism as a possible mechanism for the development of neurodegeneration after new coronavirus infection COVID-19

© Igor V. Litvinenko¹, Igor V. Krasakov^{1, 2}¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

The involvement of the nervous system in the pathological process that occurs when COVID-19 is infected is becoming more and more obvious. The question of the possibility of the debut or progression of the already developed Parkinsonism syndrome in patients who have undergone COVID-19 is regularly raised. A large number of hypotheses are put forward to explain this relationship. It is assumed that a violation of iron metabolism in the brain may underlie the development and progression of neurodegenerative diseases, including after the new coronavirus infection SARS-CoV-2. The analysis of studies on the possible influence of iron metabolism disorders on the occurrence and mechanism of development of neurodegenerative diseases after infection with SARS-CoV-2 has been carried out. The processes of physiological maintenance of iron homeostasis, as well as the influence of physiological aging on the accumulation of iron in the central nervous system are described. The relationship between hyperferritinemia occurring in COVID-19 and ferroptosis as the basis of the neurodegenerative process in Parkinson's disease and Alzheimer's disease is discussed. The main molecular mechanisms involved in ferroptosis are described. Examples of involvement of metal homeostasis disorders in the process of altering the structure of α -synuclein, synthesis of β -amyloid, hyperphosphorylated tau- protein are given. The causes of excessive iron accumulation in certain brain structures are discussed. The question of the possibility of using the assessment of changes in iron metabolism as a new biomarker of the progression of Parkinson's disease is analyzed. (1 figure, bibliography: 62 refs).

Keywords: Alzheimer's disease; hyperferritinemia; iron; neurodegeneration; Parkinson's disease; ferritin; ferroptosis; COVID-19; SARS-CoV-2.

To cite this article:

Litvinenko IV, Krasakov IV. The disorder of the iron metabolism as a possible mechanism for the development of neurodegeneration after new coronavirus infection COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):13–23. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83609>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Во время пандемии стало ясно, что SARS-CoV-2 вызывает не только респираторные заболевания, но также может поражать множество органов и тканей. Отдельно следует отметить вовлечение нервной системы в патологический процесс, возникающий при инфицировании COVID-19. Об острых и подострых неврологических осложнениях различной степени выраженности сообщается у 85 % пациентов с SARS-CoV-2. До 65 % людей с COVID-19 страдают гипосмией, которая также является распространенным премоторным симптомом болезни Паркинсона (БП). Этот симптом, дополненный сообщениями о дебюте или прогрессировании синдрома паркинсонизма у пациентов, перенесших COVID-19, привлек внимание медицинского сообщества к возможной связи между инфекцией SARS-CoV-2 и БП [1]. Выдвигалось множество гипотез, описывающих потенциальные механизмы такой связи.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

COVID-19 может рассматриваться как системная воспалительная реакция, которая характеризуется угрожающим жизни гипервоспалением и цитокиновым штормом, который в конечном итоге приводит к полиорганной недостаточности. Цитокиновый шторм тесно ассоциирован с гиперферритинемией, при этом окончательного патофизиологического обоснования данной взаимосвязи не представлено. А.А. Зайцев и соавт. предполагают, что перегрузка железом у больных COVID-19 может быть исходной либо следствием «аутоканнибализма» (за счет гемового и миоглобинового железа), а также результатом секвестрации железа в макрофагах в результате системного воспаления [2]. Ю.П. Орлов и соавт. указывают, что в генезе гиперферритинемии при COVID-19 ключевую роль следует отводить цитокиновому шторму, а не нарушениям обмена железа и не гемотоксическому действию вируса [3]. При этом проведенные ретроспективные сравнительные анализы показали, что гиперферритинемия специфична именно для COVID-19 и не возникает при других воспалительных процессах [4]. В любом случае, возросший интерес к взаимосвязи SARS-CoV-2 и паркинсонизма заставляет рассматривать нарушение обмена железа как основу развития и прогрессирования развития нейродегенеративных заболеваний.

Железо участвует во многих жизненно важных процессах, таких как транспорт кислорода, митохондриальное дыхание, синтез ДНК, миелина, нейротрансмиттеров. Поддержание гомеостаза железа — ключевой момент функционирования головного мозга, в то время как его дисрегуляция способна привести к запуску нейротоксичности. Механизм поддержания гомеостаза заключается в поддержании равновесия концентрации железа. В случае, когда уровень железа в клетке начинает превосходить

ее аккумулирующую способность, развивается оксидативный стресс и наступает ее гибель.

При физиологическом старении происходит избирательное накопление железа в определенных областях мозга и типах клеток, причем железо в этом случае представлено ферритином и нейромеланином. В случае же нейродегенеративного процесса происходит избыточное отложение железа в данных областях, и зачастую выраженность этого процесса коррелирует с выраженностью окислительного стресса. Является ли избыточное накопление железа, определяемое при нейродегенеративных заболеваниях, первичным или вторичным процессом, окончательно не выяснено.

В организм человека железо поступает с пищей и далее всасывается в тонком кишечнике. Поступление железа в кишечник осуществляется за счет таких белков, как ферропортин, дивалентный металлтранспортер (транспортер двухвалентных металлов (DMT-1)), дуоденальный цитохром В (DcytB), гефестин (внутриклеточный аналог плазменного церулоплазмينا), фактор высокого Fe (HFE), железо-регуляторный элемент (IRE) и железо-регуляторный белок (IRP), гепсидин [5, 6]. Все перечисленные белки синтезируются энтероцитами в соответствии с запросами организма. Каждое новое поколение энтероцитов запрограммировано на текущую потребность организма в железе.

Железо пищи представлено окисленной формой Fe^{3+} , при участии DcytB на поверхности энтероцита оно преобразуется в Fe^{2+} , а затем с помощью DMT-1 начинает свое перемещение к базолатеральной поверхности клетки, где соединяется с ферропортином и гефестином и переносится через мембрану в плазму. Регуляция работы DMT-1 и ферропортина зависит от уровня пула железа, на который реагирует взаимосвязанная протеиновая пара — IRE и IRP (при низких запасах IRP связывается с IRE и стимулирует экспрессию трансферринового рецептора (TrfR), и наоборот). Универсальным регулятором метаболизма железа является гепсидин, влияющий не только на абсорбцию пищевого железа, но и на высвобождение его из макрофагов. Гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа, он оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из различных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др.

Большая часть железа поступает обратно в русло из фагосом макрофагов после фагоцитоза стареющих эритроцитов. Излишки железа депонируются в виде молекул ферритина и гемосидерина.

После выхода из энтероцита или макрофага железо связывается с трансферрином и с его помощью транспортируется к органам и тканям. Синтез трансферрина находится в обратной зависимости от уровня железа в организме. Передача железа из трансферрина в клетку осуществляется с помощью TrfR через комплекс TrfR–трансферрин, который погружается внутрь клетки

в виде эндосомы. Железо постоянно перемещается между нейронами, микроглией и астроцитами, однако окончательный механизм данного движения неясен. Трансферрин в головном мозге синтезируется в олигодендроцитах и сосудистом сплетении, однако секретируется только последним [7]. Как отмечалось выше, железо играет важную роль в миелинизации. Олигодендроциты способны получать железо как из капилляров, так и из интерстициального пространства (интерстициальный ферритин).

О метаболизме железа в микроглии имеется недостаточно сведений, однако известно, что активация микроглии приводит к увеличению поглощения железа [8]. Нейровоспаление, в свою очередь, приводит к активации глиальных клеток, нарушая гомеостаз железа. Исследования *in vitro* показывают, что кратковременная стимуляция (с использованием фактора некроза опухоли- α , интерлейкина β или липополисахарида) в течение до 18 ч увеличивает накопление железа в нейронах и микроглии (оценка с помощью метода атомно-абсорбционной спектроскопии), но не в астроцитах. Кроме того, было продемонстрировано мгновенное увеличение гепсидина в астроцитах и микроглии [9]. Данное накопление железа обусловлено изменениями активности DMT-1 и ферропортина. Так, стимулированные нейроны гиппокампа показали значительное увеличение DMT-1 и снижение концентрации ферропортина, а при стимуляции микроглии отмечено повышение концентрации DMT-1 без изменений со стороны ферропортина. Результаты указанных исследований показывают, что изменения ферропортина не оказывают значительного влияния на гомеостаз железа.

Повышенные концентрации железа в центральной нервной системе в процессе физиологического старения могут быть вызваны несколькими факторами: повышение проницаемости сосудов головного мозга, воспаление, перераспределение железа, изменение гомеостаза железа [10]. Старение замедляет работу вышеописанной системы поддержания гомеостаза железа, что приводит к его накоплению в результате неэффективного хелатирования [11]. Накопление железа в нейронах может вызвать усиление апоптоза. Повышение уровня железа в глии может быть индуцировано воспалением в связи с увеличением высвобождения провоспалительных цитокинов, что приводит к нейродегенерации [12].

Концентрация железа с возрастом увеличивается в черной субстанции, скорлупе, бледном шаре, хвостатом ядре, коре [13]. Причина постепенного нарастания уровня железа именно в этих отделах головного мозга окончательно не ясна. Региональное распределение общего железа в здоровом головном мозге взрослого человека гетерогенно, самые высокие концентрации отмечены в базальных ганглиях, низкие — в сером и белом веществе коры головного мозга, среднем мозге и мозжечке, а самые низкие — в мосту, области голубоватого пятна и продолговатом мозге [14]. Региональная гетерогенность

распределения железа в головном мозге, а также его изменение с возрастом подтверждено *in vivo* с помощью магнитно-резонансной томографии [15].

Наиболее подробные исследования по оценке влияния физиологического старения на накопление железа, нейромеланина и ферритина были проведены при прицельном изучении черной субстанции и голубоватого пятна. У здоровых людей общая концентрация железа в голубоватом пятне остается стабильной на протяжении всей жизни и в целом ниже, чем в черной субстанции, в которой наблюдается линейное увеличение общей концентрации железа с возрастом [8]. В связи с этим можно предположить, что железо может способствовать нейродегенерации в черной субстанции. Нейромеланин присутствует в нейронах в виде комплекса нейромеланин-железо, уровень железа в котором зависит от конкретной области мозга [8]. Концентрация комплекса нейромеланин-железо, являющегося основной формой железа в катехоламинергических нейронах, увеличивается с возрастом в черной субстанции и голубоватом пятне. С помощью гистохимических методов (окраска по Перлсу) у «здоровой» пожилой популяции выявлено наличие большого количества активного железа в глиальных клетках и нейромеланин-свободных нейронах. В то же время в нейромеланинсодержащих нейронах данный метод окраски не показал наличия трехвалентного железа, поскольку в этих нейронах железо переходит в стабильный комплекс нейромеланин-железо, что подтверждается при помощи электронного парамагнитного резонанса и Мёссбауэровской спектроскопии [8]. Количество комплекса нейромеланин-железо увеличивается с возрастом в нейронах премоторной коры, скорлупы и мозжечка [16].

В головном мозге при физиологическом старении наблюдаются активизация провоспалительного процесса, увеличение количества глиальных клеток, нарастание иммунореактивности астроцитарных и микроглиальных маркеров. В то же время увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Все эти изменения приводят к увеличению отложения железа в определенных участках [17].

В микроглии и астроцитах коры головного мозга, мозжечка, гиппокампа, базальных ганглиев и миндалевидных телах гистохимически обнаружены отложения ферритина, число которых обычно увеличивается с возрастом. Олигодендроциты также содержат ферритин и трансферрин, однако их концентрация остается постоянной по мере старения [18]. У пожилых людей могут выявляться субпопуляции ферритин-положительных клеток микроглии, большинство из которых являются абберантными и имеют дистрофические изменения. Железо, фагоцитированное данным видом клеток, вероятно, и приводит к интоксикации и вызывает клеточную дегенерацию. Функционально измененная ферритин-положительная микроглия может участвовать в патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

Аккумуляция железа в клетках головного мозга требует жесткого контроля с целью недопущения интоксикации. Избыток железа может вызвать окислительный стресс путем образования активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), в частности гидроксильного радикала [19]. ROS может повредить матричную ДНК, привести к ее эпигенетическим изменениям и окислению белков клетки [20, 21]. Перекисное окисление мембранных липидов в результате влияния ROS может привести к образованию токсичных альдегидов, таких как 4-гидроксиноненал, который необратимо модифицирует белки путем карбонилирования [22]. ROS может индуцировать выделение железа из митохондриальных железосерных кластеров и других белков хранения железа, что приводит к запуску реакции Фентона. Нарушение гомеостаза железа может влиять на митохондриальные функции, приводя в результате к ускорению механизмов нейродегенерации [23]. Увеличение железа может индуцировать нейродегенеративные процессы также через механизмы, отличные от реакции Фентона. Катехоламины, в том числе дофамин, могут быть окислены до токсичных хинонов за счет восстановления железа [24]. Paris I. et al. показали, что железо участвует в превращении 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), который сам по себе не токсичен, в катионы 1-метил-4-фенилпиридиния, приводящего к гибели нейронов компактной части черной субстанции [25].

Более того, *in vitro* было показано, что агрегация белков, вовлеченных в патогенез нейродегенеративных заболеваний (α -синуклеин, гиперфосфорилированный таупротейн), вызвана повышением уровня железа [26].

Таким образом, нейродегенерация, развивающаяся как результат токсического влияния железа, может привести к апоптозу и ферроптозу — программируемой окислительной некротической гибели клетки с железозависимым перекисным окислением липидов [27, 28]. На рис. 1 схематично представлены основные молекулярные механизмы, участвующие в ферроптозе.

Болезнь Паркинсона

Исследованиями [31] было показано увеличение общей концентрации железа в черной субстанции при БП в сравнении с группой контроля, а также его накопление по мере прогрессирования заболевания. В то же время МРТ и транскраниальная сонография не смогли подтвердить связь концентрации железа в черной субстанции и тяжести заболевания в связи с отсутствием наличия точной количественной оценки [32]. Окончательная причина избыточного накопления железа в черной субстанции при БП до конца не выяснена. Предложено несколько объяснений: повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера [33], усиление провоспалительного статуса [34, 35], увеличение экспрессии лактоферриновых рецепторов в нейронах и сосудах [36], увеличение экспрессии DMT1 в дофаминергических нейронах [37],

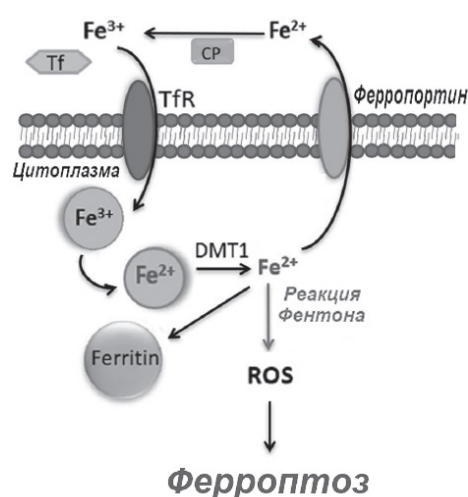


Рис. 1. Основные молекулярные механизмы, участвующие в ферроптозе (адаптировано из [29]). CP — церулоплазмин; Tf — трансферрин; TfR — трансферриновый рецептор; DMT-1 — транспортер двухвалентных металлов; ROS — активные формы кислорода

изменение работы комплекса трансферрин-TfR 2-го типа, мутации генов, ответственных за транспорт железа [39].

Fe³⁺ *in vitro* может служить катализатором перехода структуры α -синуклеина из α в β , которая, в свою очередь, входит в состав телец Леви [40]. Показано, что в черной субстанции при БП отмечается увеличение железа с одновременным снижением ферритина, причем в тельцах Леви железо представлено редокс-ионами [40, 41]. Именно уровень ферритина контролирует количество редокс-ионов, а его снижение может быть объяснено стойким повышением активности IRP, выявленным при данном заболевании [42]. Уровень редокс-ионов железа коррелирует с выраженностью гибели нейронов [43].

Концентрация железа в черной субстанции при БП превосходит буферную способность нейромеланина и ферритина, что приводит к развитию нейротоксичности [43]. Высвобождаемый разрушенными нейронами (экстрацеллюлярный) нейромеланин приводит к формированию микроглиоза и дальнейшей индукции гибели дофаминергических нейронов [44, 45].

Кроме черной субстанции сообщается об увеличении содержания железа, выявленного с помощью МРТ, в красных ядрах у пациентов с БП с дискинезией, в то же время в височной коре и бледном шаре отмечается снижение его концентрации [46, 47].

Вторым фактором увеличения концентрации железа при БП может служить как повышение активности DMT1, так и снижение ферроксидазной активности церулоплазмينا, что показано как на животной модели БП, так и у пациентов [36, 48]. Снижение ферроксидазной активности церулоплазмينا с одновременным повышением меди было отмечено в ликворе у пациентов с БП [49]. Более того, у некоторых пациентов можно выявить миссенс-мутацию гена, кодирующего церулоплазмин [50]. Увеличение уровня железа в головном мозге

определялось как при 6-гидроксидофамин-, так и при МФТП-модели БП, что объясняется повышенной экспрессией DMT1 [51].

Несмотря на вышеописанное увеличение содержания железа в структурах мозга при БП, повышенная концентрация сывороточного железа является фактором антириска развития БП, и наоборот [52, 53]. Повышение риска развития БП у людей с низким содержанием сывороточного железа, вероятно, объясняется необходимостью его адекватных поставок для нормального синтеза дофамина, поскольку железо является кофактором тирозингидроксилазы — ключевого фермента синтеза дофамина [40].

Кроме того, показатели изменения обмена железа все чаще привлекают исследователей как новые биомаркеры прогрессирования БП. Так, в работе F. Maass et al. (2004) показано, что оценка общего содержания железа и ферритина в спинномозговой жидкости может быть использована для отражения прогрессирующего дисгемеостаза железа в головном мозге и прогрессирования заболевания у пациентов с БП [54]. Была проведена оценка данных показателей в ликворе двадцати пациентов со второй стадией БП спустя год после первого забора. Продemonстрировано достоверное увеличение общего содержания железа ($p = 0,002$) и снижение ферритина ($p = 0,04$). Выдвинута гипотеза, что именно соотношение железо/ферритин в ликворе может рассматриваться как важный биомаркер прогрессирования заболевания (по результатам работы $p = 0,006$). В данной работе с целью исключения влияния на оцениваемые показатели противопаркинсонических препаратов был проведен корреляционный анализ, который не выявил связи между изменениями эквивалентной дозы леводопы и уровнями железа и ферритина с течением времени ($p > 0,05$).

Болезнь Альцгеймера

Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь железа и меди, вероятно, является составляющей частью патогенеза болезни Альцгеймера. В настоящее время показано, что в амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубочках присутствуют высокие концентрации цинка, меди и железа. Данное перераспределение (фокальное накопление) металлов может приводить к обкрадыванию условно здоровой ткани мозга [55]. Показано также, что нарушение гомеостаза данных металлов вовлечено в процесс синтеза β -амилоида, гиперфосфорилированного тау-белка и окислительного стресса нейронов [56]. Накопление тау-белка в нейрофибриллярных клубочках приводит к индукции гемоксигеназы (HO-1), способной катализировать разрушение гема, приводя к дополнительному высвобождению железа, которое, в свою очередь, может запустить реакцию Фентона [57].

Большая часть предшественника β -амилоида в норме расщепляется неамилоидогенным путем

с помощью α -секретазы и далее γ -секретазы с образованием нетоксичного пептида р3. При амилоидогенном пути предшественник β -амилоида сначала расщепляется β -секретазой и далее γ -секретазой с образованием β -амилоида [58]. Следовательно, стимуляция α -секретазы приводит к снижению образования β -амилоида. За активацию α -секретазы и перевод пути расщепления предшественника β -амилоида в сторону пептида р3 отвечает фурин [59]. Повышение количества железа приводит к снижению активности фурина, активации β -секретазы и переводу на амилоидогенный путь расщепления предшественника β -амилоида, в то время как снижение уровня железа запускает неамилоидный путь [58].

В 2002 г. было показано наличие функционального железо-регуляторного элемента (IRE-Type II) в 5'-нетранслируемой области мРНК, кодирующей предшественник β -амилоида [60]. Данная область находится непосредственно перед областью ИЛ-1. На основе данного открытия была разработана гипотеза, согласно которой увеличение уровня ИЛ-1 приводит к усилению IRP-связывания с 5'-нетранслируемой областью и снижению синтеза предшественника β -амилоида.

Существуют данные об индукции внутриклеточного накопления железа в ответ на дефицит тау-протеина и развитии на этом фоне дегенерации дофаминергических нейронов и паркинсонизма с деменцией у мышей [61]. Недостаток тау-протеина приводит к снижению выведения железа ферропортином, задерживая предшественник β -амилоида в эндоплазматическом ретикулуме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет полагать, что нарушение обмена железа в головном мозге может лежать в основе развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Merello M., Bhatia K.P., Obeso J.A. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy // *Lancet Neurol.* 2021. Vol. 20, No. 2. P. 94–95. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30442-7
2. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: Методические рекомендации // *Consilium Medicum.* 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
3. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Верещагин Е.И., и др. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020. Т. 17, № 4. С. 6–13. DOI: 0.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13
4. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021. Т. 18, № 4. С. 20–28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
5. Vargas-Vargas M., Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19 // *Rev. Panam. Salud. Publica.* 2020. No. 44. P. 72. DOI: 10.26633/RPSP.2020.72
6. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // *Клиническая онкогематология.* 2010. № 3. С. 278–283.
7. Гордиенко А.В., Сахин В.Т., Крюков Е.В., и др. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2018. № 3 (63). С. 91–94. DOI: 10.17816/brmma12258
8. Ward R.J., Zucca F.A., Duyn J.H., et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13, No. 10. P. 1045–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70117-6
9. Lee P., Peng H., Gelbart T., Beutler E. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, No. 25. P. 9263–9265. DOI: 10.1073/pnas.0403108101
10. Urrutia P., Aguirre P., Esparza A., et al. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells // *J. Neurochem.* 2013. Vol. 126, No. 4. P. 541–549. DOI: 10.1111/jnc.12244
11. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // *Neurobiol. Aging.* 2009. Vol. 30, No. 3. P. 337–352. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015
12. Killilea D.W., Wong S.L., Cahaya H.S., et al. Iron accumulation during cellular senescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. No. 1019. P. 365–367. DOI: 10.1196/annals.1297.063
13. Xu J., Jia Z., Knutson M.D., Leeuwenburgh C. Impaired iron status in aging research // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13, No. 2. P. 2368–2386. DOI: 10.3390/ijms13022368
14. Ramos P., Santos A., Pinto N.R., et al. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2014. Vol. 28, No. 1. P. 13–17. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.08.001
15. House E., Esiri M., Forster G., et al. Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the Medical Research Council's Cognitive Function and Ageing Study // *Metallomics.* 2012. Vol. 4, No. 1. P. 56–65. DOI: 10.1039/c1mt00139f
16. Bilgic B., Pfefferbaum A., Rohlfing T., et al. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping // *Neuroimage.* 2012. Vol. 59, No. 3. P. 2625–2635. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.077
17. Zecca L., Bellei C., Costi P., et al. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, No. 45. P. 17567–17572. DOI: 10.1073/pnas.0808768105
18. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. Vol. 8, No. 1. P. 57–69. DOI: 10.1038/nrn2038
19. Connor J.R., Menzies S.L., St Martin S.M., Mufson E.J. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains // *J. Neurosci. Res.* 1990. Vol. 27, No. 4. P. 595–611. DOI: 10.1002/jnr.490270421
20. Crichton R., Ward R., eds. *Metal-Based Neurodegeneration: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies.* 2nd ed. Chichester, West Sussex, U.K.: John Wiley & Sons Limited; 2014.
21. Melis J.P., van Steeg H., Luijten M. Oxidative DNA damage and nucleotide excision repair // *Antioxid. Redox. Signal.* 2013. Vol. 18, No. 18. P. 2409–2419. DOI: 10.1089/ars.2012.5036
22. Kwok J.B. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease // *Epigenomics.* 2010. Vol. 2, No. 5. P. 671–682. DOI: 10.2217/epi.10.43
23. Perluigi M., Coccia R., Butterfield D.A. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies // *Antioxid. Redox. Signal.* 2012. Vol. 17, No. 11. P. 1590–1609. DOI: 10.1089/ars.2011.4406
24. Horowitz M.P., Greenamyre J.T. Mitochondrial iron metabolism and its role in neurodegeneration // *J. Alzheimers. Dis.* 2010. Vol. 20, No. 2. P. 551–568. DOI: 10.3233/JAD-2010-100354
25. Paris I., Martinez-Alvarado P., Cárdenas S., et al. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus // *Chem. Res. Toxicol.* 2005. Vol. 18, No. 3. P. 415–419. DOI: 10.1021/tx0497144
26. Di Monte D.A., Schipper H.M., Hetts S., Langston J.W. Iron-mediated bioactivation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in glial cultures // *Glia.* 1995. Vol. 15, No. 2. P. 203–206. DOI: 10.1002/glia.440150213
27. Yamamoto A., Shin R.W., Hasegawa K., et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* 2002. Vol. 82, No. 5. P. 1137–1147. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.t01-1-01061.x
28. Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death // *Apoptosis.* 2007. Vol. 12, No. 5. P. 913–922. DOI: 10.1007/s10495-007-0756-2
29. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell.* 2012. Vol. 149, No. 5. P. 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042
30. Wu J.R., Tuo Q.Z., Lei P. Ferroptosis, a Recently Defined Form of Critical Cell Death in Neurological Disorders // *J. Mol. Neurosci.* 2018. Vol. 66, No. 2. P. 197–206. DOI: 10.1007/s12031-018-1155-6
31. Hirsch E.C., Brandel J.P., Galle P., et al. Iron and aluminum increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an X-ray microanalysis // *J. Neurochem.* 1991. Vol. 56, No. 2. P. 446–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08170.x

- 32.** Gröger A., Berg D. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2012. Vol. 119, No. 12. P. 1523–1528. DOI: 10.1007/s00702-012-0873-0
- 33.** Korteckaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C., et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 57, No. 2. P. 176–179. DOI: 10.1002/ana.20369
- 34.** Conde J.R., Streit W.J. Microglia in the aging brain // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006. Vol. 65, No. 3. P. 199–203. DOI: 10.1097/01.jnen.0000202887.22082.63
- 35.** Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н., и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 6 (2). С. 3–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10
- 36.** Faucheux B.A., Nillesse N., Damier P., et al. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92, No. 21. P. 9603–9607. DOI: 10.1073/pnas.92.21.9603
- 37.** Salazar J., Mena N., Hunot S., et al. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105, No. 47. P. 18578–18583. DOI: 10.1073/pnas.0804373105
- 38.** Mastroberardino P.G., Hoffman E.K., Horowitz M.P., et al. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2009. Vol. 34, No. 3. P. 417–431. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.02.009
- 39.** Guerreiro R.J., Bras J.M., Santana I., 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. No. 6, P. 24. DOI: 10.1186/1471-2377-6-24
- 40.** Uversky V.N., Li J., Fink A.L. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, No. 47. P. 44284–44296. DOI: 10.1074/jbc.M105343200
- 41.** Connor J.R., Snyder B.S., Arosio P., et al. A quantitative analysis of isoferitins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains // *J. Neurochem.* 1995. Vol. 65, No. 2. P. 717–724. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65020717.x
- 42.** Castellani R.J., Siedlak S.L., Perry G., Smith M.A. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* 2000. Vol. 100, No. 2. P. 111–114. DOI: 10.1007/s004010050001
- 43.** Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., et al. Lack of up-regulation of ferritin is associated with sustained iron regulatory protein-1 binding activity in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2002. Vol. 83, No. 2. P. 320–330. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.01118.x
- 44.** Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., et al. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2003. Vol. 86, No. 5. P. 1142–1148. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01923.x
- 45.** Langston J.W., Forno L.S., Tetrad J., et al. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 46, No. 4. P. 598–605. DOI: 10.1002/1531-8249(199910)46:4<598::aid-ana7>3.0.co;2-f
- 46.** Zhang W., Phillips K., Wielgus A.R., et al. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease // *Neurotox. Res.* 2011. Vol. 19, No. 1. P. 63–72. DOI: 10.1007/s12640-009-9140-z
- 47.** Lewis M.M., Du G., Kidacki M., et al. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia // *Neurobiol. Aging*. 2013. Vol. 34, No. 5. P. 1497–1503. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.025
- 48.** Yu X., Du T., Song N., et al. Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease // *Neurology*. 2013. Vol. 80, No. 5. P. 492–495. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0ebb
- 49.** Olivieri S., Conti A., Iannaccone S., et al. Ceruloplasmin oxidation, a feature of Parkinson's disease CSF, inhibits ferroxidase activity and promotes cellular iron retention // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31, No. 50. P. 18568–18577. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3768-11.2011
- 50.** Boll M.C., Sotelo J., Otero E., et al. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 1999. Vol. 265, No. 3. P. 155–158. DOI: 10.1016/s0304-3940(99)00221-9
- 51.** Hochstrasser H., Bauer P., Walter U., et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperochogenicity in Parkinson disease // *Neurology*. 2004. Vol. 63, No. 10. P. 1912–1917. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144276.29988.c3
- 52.** Song N., Wang J., Jiang H., Xie J. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. Vol. 48, No. 2. P. 332–341. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.004
- 53.** Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., et al. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 306, No. 1–2. P. 98–102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.035
- 54.** Levenson C.W., Cutler R.G., Ladenheim B., et al. Role of dietary iron restriction in a mouse model of Parkinson's disease // *Exp. Neurol.* 2004. Vol. 190, No. 2. P. 506–514. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.08.014
- 55.** Maass F., Michalke B., Willkommen D., et al. Cerebrospinal Fluid Iron-Ferritin Ratio as a Potential Progression Marker for Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1002/mds.28790
- 56.** Roberts B.R., Ryan T.M., Bush A.I., et al. The role of metallobiology and amyloid- β peptides in Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* 2012. No. 120, Suppl. 1. P. 149–166. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x
- 57.** Sayre L.M., Perry G., Harris P.L., et al. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 74, No. 1. P. 270–279. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740270.x
- 58.** Perry G., Nunomura A., Hirai K., et al. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? // *Free Radic. Biol. Med.* 2002. Vol. 33, No. 11. P. 1475–1479. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)01113-9
- 59.** Altamura S., Muckenthaler M.U. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis // *J. Alzheimers. Dis.* 2009. Vol. 16, No. 4. P. 879–895. DOI: 10.3233/JAD-2009-1010
- 60.** Guillemot J., Canuel M., Essalmani R., et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin // *Hepatology*. 2013. Vol. 57, No. 6. P. 2514–2524. DOI: 10.1002/hep.26297

61. Rogers J.T., Randall J.D., Cahill C.M., et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, No. 47. P. 45518–45528. DOI: 10.1074/jbc.M207435200

REFERENCES

1. Merello M, Bhatia KP, Obeso JA. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. *Lancet Neurol.* 2021;20(2): 94–95. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30442-7

2. Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum.* 2020;22(11):91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

3. Orlov YuP, Dolgikh VT, Vereschagin EI, et al. Is there a connection between iron exchange and COVID-19? *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2020;17(4):6–13. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13

4. Polushin YuS, Shlyk IV, Gavrilova EG, et al. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2021;18(4):20–28. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28

5. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:72. DOI: 10.26633/RPSP.2020.72

6. Tsvetaeva NV, Levina AA, Mamukova UI. The basis of regulation of iron metabolism. *Clinical oncohematology.* 2010;3:278–283. (In Russ.)

7. Gordienko AV, Sakhin VT, Kryukov EV, et al. The importance of iron metabolism, hepcidine and soluble transferrin receptor in pathogenesis of anemia in patients with solid tumors. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;3(63):91–94. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma12258

8. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, et al. 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

9. Lee P, Peng H, Gelbart T, Beutler E. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(25):9263–9265. DOI: 10.1073/pnas.0403108101

10. Urrutia P, Aguirre P, Esparza A, et al. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells. *J Neurochem.* 2013;126(4): 541–549. DOI: 10.1111/jnc.12244

11. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2009;30(3):337–352. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015

12. Killilea DW, Wong SL, Cahaya HS, et al. Iron accumulation during cellular senescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1019:365–367. DOI: 10.1196/annals.1297.063

13. Xu J, Jia Z, Knutson MD, Leeuwenburgh C. Impaired iron status in aging research. *Int J Mol Sci.* 2012;13(2):2368–2386. DOI: 10.3390/ijms13022368

14. Ramos P, Santos A, Pinto NR, et al. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):13–17. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.08.001

15. House E, Esiri M, Forster G, et al. Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the Medical Research Council's Cognitive Function and Ageing Study. *Metallomics.* 2012;4(1):56–65. DOI: 10.1039/c1mt00139f

62. Lei P., Ayton S., Finkelstein D.I., et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18, No. 2. P. 291–295. DOI: 10.1038/nm.2613

16. Bilgic B, Pfefferbaum A, Rohlfing T, et al. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage.* 2012;59(3):2625–2635. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.077

17. Zecca L, Bellei C, Costi P, et al. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(45):17567–17572. DOI: 10.1073/pnas.0808768105

18. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(1):57–69. DOI: 10.1038/nrn2038

19. Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, Mufson EJ. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res.* 1990;27(4):595–611. DOI: 10.1002/jnr.490270421

20. Crichton R, Ward R, eds. *Metal-Based Neurodegeneration: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies.* 2nd ed. Chichester, West Sussex, U.K.: John Wiley & Sons Limited; 2014.

21. Melis JP, van Steeg H, Luijten M. Oxidative DNA damage and nucleotide excision repair. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(18):2409–2419. DOI: 10.1089/ars.2012.5036

22. Kwok JB. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Epigenomics.* 2010;2(5):671–682. DOI: 10.2217/epi.10.43

23. Perluigi M, Coccia R, Butterfield DA. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(11):1590–1609. DOI: 10.1089/ars.2011.4406

24. Horowitz MP, Greenamyre JT. Mitochondrial iron metabolism and its role in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):551–568. DOI: 10.3233/JAD-2010-100354

25. Paris I, Martinez-Alvarado P, Cárdenas S, et al. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(3):415–419. DOI: 10.1021/tx0497144

26. Di Monte DA, Schipper HM, Hetts S, Langston JW. Iron-mediated bioactivation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in glial cultures. *Glia.* 1995;15(2):203–206. DOI: 10.1002/glia.440150213

27. Yamamoto A, Shin RW, Hasegawa K, et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2002;82(5): 1137–1147. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.t01-1-01061.x

28. Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* 2007;12(5):913–922. DOI: 10.1007/s10495-007-0756-2

29. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5): 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042

30. Wu JR, Tuo QZ, Lei P. Ferroptosis, a Recent Defined Form of Critical Cell Death in Neurological Disorders. *J Mol Neurosci.* 2018;66(2):197–206. DOI: 10.1007/s12031-018-1155-6

31. Hirsch EC, Brandel JP, Galle P, et al. Iron and aluminum increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an X-ray microanalysis. *J Neurochem*. 1991;56(2):446–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08170.x
32. Gröger A, Berg D. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;119(12):1523–1528. DOI: 10.1007/s00702-012-0873-0
33. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*. 2005;57(2):176–179. DOI: 10.1002/ana.20369
34. Conde JR, Streit WJ. Microglia in the aging brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(3):199–203. DOI: 10.1097/01.jnen.0000202887.22082.63
35. Litvinenko IV, Krasakov IV, Bisaga GN, et al. Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;117(6–2):3–10. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10
36. Faucheux BA, Nillesse N, Damier P, et al. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(21):9603–9607. DOI: 10.1073/pnas.92.21.9603
37. Salazar J, Mena N, Hunot S, 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
38. Mastroberardino PG, Hoffman EK, Horowitz MP, 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
39. Guerreiro RJ, Bras JM, Santana I, 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
40. Uversky VN, Li J, Fink AL. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J Biol Chem*. 2001;276(47):44284–44296. DOI: 10.1074/jbc.M105343200
41. Connor JR, Snyder BS, Arosio P, et al. A quantitative analysis of iso-ferritins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains. *J Neurochem*. 1995;65(2):717–724. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65020717.x
42. Castellani RJ, Siedlak SL, Perry G, Smith MA. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2000;100(2):111–114. DOI: 10.1007/s004010050001
43. Faucheux BA, Martin ME, Beaumont C, et al. Lack of up-regulation of ferritin is associated with sustained iron regulatory protein-1 binding activity in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002;83(2):320–330. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.01118.x
44. Faucheux BA, Martin ME, Beaumont C, et al. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2003;86(5):1142–1148. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01923.x
45. Langston JW, Forno LS, Tetud J, et al. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol*. 1999;46(4):598–605. DOI: 10.1002/1531-8249(199910)46:4<598::aid-ana7>3.0.co;2-f
46. Zhang W, Phillips K, Wielgus AR, et al. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease. *Neurotox Res*. 2011;19(1):63–72. DOI: 10.1007/s12640-009-9140-z
47. Lewis MM, Du G, Kidacki M, et al. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia. *Neurobiol Aging*. 2013;34(5):1497–1503. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.025
48. Yu X, Du T, Song N, et al. Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(5):492–495. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0ebb
49. Olivieri S, Conti A, Iannaccone S, et al. Ceruloplasmin oxidation, a feature of Parkinson's disease CSF, inhibits ferroxidase activity and promotes cellular iron retention. *J Neurosci*. 2011;31(50):18568–18577. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3768-11.2011
50. Boll MC, Sotelo J, Otero E, et al. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1999;265(3):155–158. DOI: 10.1016/s0304-3940(99)00221-9
51. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology*. 2004;63(10):1912–1917. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144276.29988.c3
52. Song N, Wang J, Jiang H, Xie J. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(2):332–341. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.004
53. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci*. 2011;306(1–2):98–102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.035
54. Levenson CW, Cutler RG, Ladenheim B, et al. Role of dietary iron restriction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2004;190(2):506–514. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.08.014
55. Maass F, Michalke B, Willkommen D, et al. Cerebrospinal Fluid Iron-Ferritin Ratio as a Potential Progression Marker for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1002/mds.28790
56. Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, et al. The role of metallobiology and amyloid- β peptides in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2012;120(Suppl 1):149–166. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x
57. Sayre LM, Perry G, Harris PL, et al. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals. *J Neurochem*. 2000;74(1):270–279. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0740270.x
58. Perry G, Nunomura A, Hirai K, et al. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med*. 2002;33(11):1475–1479. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)01113-9
59. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(4):879–895. DOI: 10.3233/JAD-2009-1010
60. Guillemot J, Canuel M, Essalmani R, et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin. *Hepatology*. 2013;57(6):2514–2524. DOI: 10.1002/hep.26297
61. Rogers JT, Randall JD, Cahill CM, et al. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *J Biol Chem*. 2002;277(47):45518–45528. DOI: 10.1074/jbc.M207435200
62. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med*. 2012;18(2):291–295. DOI: 10.1038/nm.2613

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Игорь Вячеславович Красаков, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>; eLibrary SPIN: 9891-8300; Web of Science Researcher ID: I-8865-2016; Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Igor V. Krasakov, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6092-0659>; eLibrary SPIN: 9891-8300; Web of Science Researcher ID: I-8865-2016; Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com