

УДК 616.8-009.1 (616-009.1)

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar609500>

Обзорная статья



Клинические и патологические особенности обмена железа в головном мозге при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях

П.С. Дынин, И.В. Литвиненко, А.Ю. Емелин, А.В. Рубан

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Результаты многих современных исследований доказывают значимость роли изменения метаболизма железа и его повышенного накопления в патогенезе нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний. Определение роли метаболизма железа и особенностей его распределения в стратегически важных зонах головного мозга при заболеваниях нервной системы является важным с диагностической точки зрения, поскольку может помочь определять скорость прогрессирования заболевания и, соответственно, коррекцию терапии. В статье представлены современные литературные данные, описывающие основные нарушения обмена железа в структуре патогенеза нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона) и демиелинизирующих заболеваний, в частности при рассеянном склерозе. Отмечается роль изменения метаболизма железа в патогенезе процесса регулируемой клеточной гибели, ферроптоза, сопровождающегося истощением внутриклеточного глутатиона, снижением активности фермента глутатионпероксидазы-4 и последующим процессом перекисного окисления липидов, вызванным снижением протективной антиоксидантной системы клеток, накоплением активных форм кислорода. А также роль реакции Фентона в накоплении свободных радикалов, окислении железа и, как следствие, в его избыточном отложении в структурах головного мозга. Приводятся сведения об особенностях патогенеза нейронального накопления железа, современных диагностических возможностях оценки содержания железа в стратегически важных зонах головного мозга различными методами, а также рассматривается возможность различных вариантов терапевтического лечения данных состояний. Отмечаются закономерности распределения железа в структурах мозга в норме в зависимости от возраста, а также при указанных нозологиях. Приводятся данные о связи повышения содержания железа в клетках головного мозга с выраженностью клинических проявлений заболеваний. Отмечается взаимосвязь прогрессирования тяжести заболеваний и возрастания содержания металла в клетках стратегически значимых зон головного мозга. При написании статьи использовались современные материалы и метаанализы, содержащие результаты значительного количества исследований, посвященных рассматриваемой в настоящем обзоре проблеме.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; количественное картирование восприимчивости; магнитно-резонансная томография; накопление железа в нейронах; обмен железа; рассеянный склероз; хелаторы железа.

Как цитировать:

Дынин П.С., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Рубан А.В. Клинические и патологические особенности обмена железа в головном мозге при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 459–468. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar609500>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar609500>

Review Article

Clinical and pathological features of brain iron metabolism in neurodegenerative and demyelinating disorders

Pavel S. Dynin, Igor' V. Litvinenko, Andrey Yu. Emelin, Artyom V. Ruban

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The results of many modern studies show the significance of the role of changes in iron metabolism and its increased accumulation in the pathogenesis of neurodegenerative and demyelinating diseases. Determining the role of iron metabolism and the characteristics of its distribution in strategically important areas of the brain in diseases of the nervous system is important from a diagnostic point of view, since it can help determine the rate of disease progression and, accordingly, correction of therapy. The article presents modern literature data describing the main disorders of iron metabolism in the structure of the pathogenesis of neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease), and demyelinating diseases, in particular, multiple sclerosis. Attention is drawn to the role of changes in iron metabolism in the pathogenesis of the process of regulated cell death, ferroptosis, accompanied by depletion of intracellular glutathione, decreased activity of the enzyme glutathione peroxidase-4 and the subsequent process of lipid peroxidation caused by a decrease in the protective antioxidant system of cells and the accumulation of reactive oxygen species. Attention is drawn to the role of the Fenton reaction in the accumulation of free radicals, the oxidation of iron and, as a consequence, its excessive deposition in brain structures. Information is provided on the features of the pathogenesis of neuronal iron accumulation, modern diagnostic capabilities for assessing iron content in strategically important areas of the brain using various methods, and the possibility of various options for therapeutic treatment of these conditions is considered. Attention is drawn to the patterns of iron distribution in normal brain structures depending on age, as well as in the specified nosologies. Data are presented on the connection between an increase in the amount of iron content in brain cells and the severity of clinical manifestations of diseases. Attention is drawn to the relationship between the progression of disease severity and the increase in metal content in the cells of strategically significant areas of the brain. When writing the article, modern materials and meta-analyses were used, containing the results of a significant number of studies devoted to the problem considered in this review.

Keywords: Alzheimer's disease; iron accumulation in neurons; iron chelators; iron metabolism; magnetic resonance imaging; multiple sclerosis; Parkinson's disease; quantitative susceptibility mapping.

To cite this article:

Dynin PS, Litvinenko IV, Emelin AYu, Ruban AV. Clinical and pathological features of brain iron metabolism in neurodegenerative and demyelinating disorders. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):459–468. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar609500>

Received: 13.10.2023

Accepted: 21.10.2023

Published: 14.11.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Железо участвует во многих фундаментальных биологических процессах. Депо металла создается за счет образования в тканях его комплексов с ферритином. Уровень же лабильного пула железа в клетке контролируется регуляторными белками железа [1]. В метаболизме железа принимает участие несколько основных белков и транспортеров. Один из них, церулоплазмин, окисляет двухвалентное железо, которое поступает в кровь из клеток кишечника. Следующий, трансферрин, связывает уже окисленные трехвалентные ионы и переносит их к тканям. Далее происходит перенос железа непосредственно в клетку с помощью транспортера двухвалентных металлов, а также рецептора трансферрина [1–4]. Попадая в клетку, ионы встраиваются в различные метаболические пути. В большинстве тканей они являются составной частью III и IV комплексов в цепи переноса электронов в митохондриях [3]. Это способствует синтезу АТФ, а также окислению переносчиков ионов водорода в клетках. Благодаря этим процессам железо косвенно участвует во многих метаболических процессах клеток организма, в том числе и в синтезе нейротрансмиттеров (таких, как дофамин и его производные, поскольку железо является кофактором тирозингидроксилазы) и миелина. Являясь также кофактором рибонуклеотидредуктазы, железо участвует в процессах синтеза дезоксирибонуклеотидов, играя ключевую роль в синтезе гема [1, 2].

Роль железа также велика в развитии различной патологии клеток и тканей. При этом, конечно, не все процессы, в которых металл может быть прямым или косвенным участником, рассматриваются в данной статье. Так, недостаток железа может приводить к нарушениям вышеперечисленных механизмов гомеостаза. Следствием этого может быть снижение количества макроэргов клетки, торможение ее белково-синтетической функции, переход клетки на анаэробный обмен со снижением депо органических и неорганических веществ. Избыток же металла приводит к другим изменениям метаболизма, однако патогенез этих изменений трактуется в литературе неоднозначно. С одной стороны, двухвалентные ионы вступают в реакцию Фентона, способствующую образованию гидроксид-радикалов, что сопровождается развитием перекисного окисления, приводящего к повреждению клеточных мембран, дисрегуляции клеток, которые в итоге приводят к запрограммированной клеточной гибели — апоптозу, или к более специфичному виду клеточного поражения — ферроптозу [5]. Накопление железа в форме полимера ферритина, гемосидерина, приводит к гемосидерозам. Однако ряд исследователей считают, что развитие реакции Фентона не является ключевым аспектом патогенеза. Основываясь на знаниях о депонировании

железа в виде конъюгированных форм, но не в свободном виде (что, как полагают, и приводит к запуску оксидативного стресса), а также на относительном здоровье пациентов, за исключением рассматриваемых нозологий, ученые приходят к выводу о необходимости изучения других возможных метаболических аспектов [5]. Не стоит забывать и о том, что депонирование различных форм металла может быть результатом как первичного, так и вторичного процесса вследствие повышенного алиментарного, парентерального поступления железа, а также хронического воспаления. В последнем случае основная патогенетическая роль отводится гепсидину и воспалительным цитокинам, что приводит к его активации. Увеличение уровня данного белка способствует ингибированию ферропортина, а следовательно, нарастанию депонирования, связанного ферритином металла в клетке [6]. Так, считается, что глия играет важную роль в процессах накопления железа в мозге, при этом накопление происходит в основном в олигодендроцитах [7]. Давно доказана роль системных макрофагов в захвате железа при хронических соматических, а также при инфекционных заболеваниях. В ряде работ клетки микроглии рассматриваются как ведущие акцепторы железа при воспалении [7, 8]. Помимо вышеперечисленного определенные исследования *in vitro* показали, что агрегация белков при нейродегенеративных заболеваниях (например, α -синуклеин и гиперфосфорилированный тау-белок) вызывается повышенными концентрациями трехвалентного железа [1]. Также рядом ученых была рассмотрена в патогенезе развития нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (БА), важная железорегулирующая активность фурина, который активирует альфа-секретазу, играющую большую роль в физиологическом метаболизме белка-предшественника амилоида (APP), в отличие от поддерживаемого бета-секретазой патологического амилоидогенеза [9, 10]. Однако несмотря на известные аспекты патогенеза, существует и мнение исследователей о том, что повышение уровня железа, определяемое методами нейровизуализации, может являться вторичным изменением по отношению к атрофии тканей и демиелинизации [6].

ВОЗРАСТЗАВИСИМОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В СТРУКТУРАХ МОЗГА

Естественный процесс старения организма сопровождается перераспределением уровня железа в определенных участках мозга. Причина данных изменений пока остается не раскрытой до конца, но, несмотря на это, можно отследить структуры с наибольшими изменениями содержания металла, а также предполагать существование некоторых этиологических факторов возникших процессов. Ряд исследований показывает, что уровень железа увеличивается с возрастом в черной субстанции,

скорлупе, бледном шаре, хвостом ядра и коре головного мозга, при этом у относительно здоровых людей самые высокие концентрации железа были обнаружены в базальных ганглиях (скорлупе, бледном шаре и хвостом ядра), тогда как низкие определялись в сером веществе коры, белом веществе, среднем мозге и мозжечке, а самые низкие были обнаружены в мосту, голубом пятне [11]. Было показано, что концентрация общего железа в голубом пятне остается стабильной на протяжении всей жизни и она ниже, чем в черной субстанции, где наблюдается линейная зависимость [1]. Также исследователями приводятся следующие данные: содержание комплекса нейромеланин – железо, который является доминирующей формой конъюгированного металла в катехоламинергических нейронах, увеличивается с возрастом в черной субстанции и голубом пятне, также возрастает его содержание в нейронах премоторной коры, скорлупы и мозжечка, что свидетельствует об увеличении активности железа в этих структурах при старении [11]. Значительный интерес представляет возможность рассмотрения факторов, вероятно, являющихся принципиальными для специфичного распределения металла в структурах мозга лиц старшего возраста. Наличие в головном мозге пожилых повышенного провоспалительного состояния способствует повышенной иммунореактивности астроцитарных и микроглиальных маркеров, также с возрастом увеличивается и проницаемость гематоэнцефалического барьера [12]. Говоря о последнем, видимо, стоит обратить внимание на вышеуказанные области преимущественного распределения железа, вспомнить ангиологические особенности данных зон, а также отметить прогрессирующую с возрастом роль сосудистого фактора в развитии заболеваний головного мозга в целом [13]. Однако на сегодняшний день немногие исследователи отмечают какие-либо прямые или косвенные показатели по данному вопросу в соответствии с изменением уровня металла. В микроглии и астроцитах коры, мозжечка, гиппокампа, базальных ганглиях и миндалевидном теле гистохимически обнаруживаются отложения железа, а концентрация ферритина здесь обычно увеличивается с возрастом, олигодендроциты содержат наибольшее количество железа, хранящегося в основном в виде ферритина и трансферрина, и его уровень остается постоянным по мере старения человека [14].

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Причины распределения уровня металла при данной нозологии являются пока загадкой, но, несмотря на это, уже сейчас существуют данные о преимущественных зонах концентрирования железа в областях мозга. Исследования ряда авторов показали увеличение железа, связанного с нейромеланином в нейронах, микроглиоз

вокруг экстранейронального нейромеланина в черной субстанции, сообщалось и о повышенном содержании общего уровня металла в красных ядрах, базальных ганглиях, префронтальной коре [14].

Основным прижизненным методом исследования уровня железа в мозге является магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ-исследования показывают изменения сигнала в режимах T2 и T2*, и уровни железа могут быть количественно определены различными способами с первоначальным акцентом на скорости релаксации, контрастность R2* фиксирует дисперсию магнитного поля (захват локального и окружающего сигнала) [15–17]. Позднее была разработана новая методика МРТ, количественное картирование восприимчивости (Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)), которая устраняет влияние восприимчивости окружающей ткани посредством деконволюции, обеспечивая превосходную оценку магнитных свойств локальной ткани [17, 18]. QSM чувствительно к различиям магнитной восприимчивости между химическими веществами, которые улавливаются фазой сигнала последовательностей градиентного эха МРТ [18]. В ряде исследований, использующих указанные методы, были получены следующие результаты:

- значения QSM не отличались между левым/правым сегментами черной субстанции или безымянным сегментом у пациентов и контрольной группы;
- анализ пациентов с болезнью Паркинсона с плохими зрительными характеристиками по сравнению с нормальными выявил распространенное увеличение QSM у первой группы;
- двустороннее увеличение содержания железа в префронтальной, лобной, поясной, теменной и медиальной затылочной коре, а также в медиодорсальном таламическом ядре, скорлупе, особенно правой;
- повышенный уровень железа в головном мозге у пациентов с высоким риском развития деменции и у пациентов с плохим зрением в префронтальной, передней поясной и задней теменной коре, а также в области предклинья, что, возможно, свидетельствует об общих лежащих в основе субстратах;
- связь накопления железа и ухудшения когнитивных функций: тканевые изменения в гиппокампе и таламусе, связанные с когнитивным дефицитом при болезни Паркинсона без деменции, и увеличение содержания железа в теменной и префронтальной коре головного мозга, связанное с предикторами когнитивного исхода;
- количество железа в головном мозге увеличилось в скорлупе в связи с ухудшением двигательной функции;
- когнитивные функции коррелируют с QSM в областях гиппокампа, что говорит об QSM как возможном более чувствительном методе диагностики ранних изменений ткани, чем обычные измерения атрофии;

- при БА более высокое значение QSM, особенно в гиппокампе, наблюдается у амилоид-позитивных пациентов. Железо может связываться с бета-амилоидом, напрямую усиливая его токсичность или за счет повышенного фосфорилирования тау;
- изменения QSM, связанные с моторной тяжестью, наблюдались преимущественно в правом полушарии [17, 19–23].

Таким образом, полученные результаты позволяют отметить различные колебания уровней железа в мозге, проследить вероятные связи симптомов заболевания с зонами депонирования, а также отметить возможные общности нозологий с определенными сходствами в симптомах и патогенетических механизмах. Было обнаружено, что данные МРТ обычно коррелируют с инвалидностью и, таким образом, могут использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания.

Методы прижизненной визуализации, могут сочетаться с применением патоморфологических исследований, которые показывают объективные посмертные данные по распределению железа в конкретных структурах мозга, а также другие морфологические изменения, связанные с нейродегенерацией, демиелинизацией, воспалением [2]. Гистологические результаты, полученные рядом исследователей, показали следующее:

- периваскулярное распределение железа в скорлупе (некоторые авторы предполагают, что накопление железа связано с нарушением гематоэнцефалического барьера, с экстравазацией эритроцитов у пациентов с паркинсонизмом, однако эту точку зрения оспаривают другие, утверждающие, что отложения железа возникают из-за микроишемии);
- бледный шар является самым богатым железом базальным ганглием;
- накопление железа в базальных ганглиях частично связано с дисфункцией периваскулярного пути, который, как известно, является активным фактором удаления отходов;
- наблюдается снижение концентрации нейромеланина в черной субстанции;
- задняя часть скорлупы является первой частью, в которой наблюдается уменьшение количества дофаминовых рецепторов, как это показано с помощью ядерной визуализации при синдроме паркинсонизма (предполагается, что накопление железа связано с особой предрасположенностью латеральных лентиклостриарных артерий к ишемии в заднелатеральной части скорлупы) [24, 25].

Таким образом, можно заметить, что данные патоморфологических исследований также коррелируют с показателями нейровизуализации. Важным является рассмотрение сосудистого фактора как одного из звеньев патогенеза, что как раз и подтверждается полученными гистологическими данными о состоянии гематоэнцефалического барьера, периваскулярных пространств [25].

Также необходимо упомянуть методы исследования, необходимые для определения уровня веществ, участников метаболизма клетки, и структурных элементов, активных в накоплении железа.

При определенных параметрах МРТ способна визуализировать нигросомы и меланин. Высокое пространственное разрешение, полученное с использованием более высокой напряженности магнитного поля, позволяет исследовать такие маленькие структуры, как отдельные нигросомы в каудальном и вентролатеральном ядрах области [26]. Нейромеланин вырабатывается в виде продуктов обмена дофамина. Он концентрируется внутри специфических аутофагических органелл, накапливаясь в течение жизни в соме дофаминергических нейронов в ЧС [1]. Существует нейромеланин-чувствительная МРТ, которая предназначена для обнаружения содержания нейромеланина (НМ) — продукта метаболизма дофамина, накопление которого возможно отследить с помощью данного метода на T1-взвешенных изображениях в дофаминергических нейронах черной субстанции, так называемых нейромеланин-положительных дофаминовых нейронах [7].

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ПРИ БА

Метаболизму железа в патогенезе БА отводится определенная роль. Частично известны некоторые механизмы участия железа в образовании амилоида, прогрессировании нейродегенерации. В частности, путь образования бета-амилоида (A β), в котором, как показывают исследования, железо играет активную роль. Большая часть APP расщепляется неамилоидогенным путем: α -секретаза, а затем γ -секретаза высвобождают N-концевой фрагмент р3, оставляя внутриклеточный домен APP в мембране [12]. Альтернативно, APP может сначала расщепляться β -секретазой, а затем γ -секретазой с образованием A β [1, 12]. Протеолитическая активация форм α -секретазы и β -секретазы модулируется фурином, при этом чрезмерное количество общего железа снижает его активность, поскольку транскрипция белка-фермента модулируется клеточными концентрациями металла, следовательно, способствуют активности β -секретазы и усиливают амилоидогенный путь [1]. Железо может модулировать процессинг APP и посредством взаимодействия с белками, участвующими в регуляции его метаболизма [3, 10]. Следовательно, трансляция APP может повышаться в условиях избытка железа, увеличивая количество APP, доступного для вступления в амилоидогенный путь, чему способствует снижение активности фурина [3]. Дефицит тау нарушает экспорт железа ферропортина, сохраняя APP в эндоплазматическом ретикулуме, так что он больше не имеет возможности попасть на поверхность нейронов, где он может связывать свою ферроксидазную активность с ферропортином. Повышенные концентрации

железа сопровождают агрегацию Аβ в областях, первоначально пораженных БА, и дают возможность диагностики на основе МРТ [1, 3]. Ряд авторов описывают связь железа и других металлов в развитии данной нозологии. Речь идет главным образом о меди и цинке. В исследованиях отмечаются высокие концентрации цинка, меди и железа в нерастворимых амилоидных бляшках и нейрофибриллярных клубках, характерных для БА, помимо этого, было показано, что медь наряду с железом вызывает агрегацию β-амилоида и способствует нейрональному окислительному стрессу; общий уровень меди в головном мозге снижен при БА [27]. Также существует мнение ученых о важности гемоксидазы (НО-1) в развитии нейродегенеративных процессов в связи с накоплением железа: накопление тау в нейрофибриллярных клубках связано с индукцией НО-1, мощного антиоксиданта, который играет важную роль в метаболизме гема, высвобождаемого из поврежденных митохондрий [27]. Роль остальных известных участников обмена железа в развитии БА не выявлена до конца, однако отмечается следующее: концентрация трансферрина ниже в белом веществе различных областей коры головного мозга, а плотность рецепторов трансферрина и его связывание значительно снижены в гиппокампе, уровни ферропортина, основного белка-экспортера железа в нейронах гиппокампа, значительно снижены [27].

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Повышенные уровни железа наблюдаются в структурах мозга и при рассеянном склерозе. Отмечается это во многих глубоких структурах серого вещества (DGM). В белом веществе отложения металла обычно располагаются в местах воспаления, которые связаны с сосудами, что также отмечалось и при указанных выше нозологиях. Причины накопления железа неясны, но могут быть связаны с воспалительными процессами, которые изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера, тем самым позволяя богатым железом макрофагам проникать в мозг, а также с нарушением гомеостаза аксональных ионов и аберрантной экспрессией глутаматных рецепторов, натриевых каналов и потенциал-зависимых кальциевых каналов, что приводит к накоплению кальция в аксонах и их дегенерации [28]. Некоторые исследователи в данной области приводят интересные, однако противоречивые результаты оценки показателей колебаний содержания железа в областях мозга. Результаты работ показывают следующее:

- у пациентов с рассеянным склерозом содержание железа в таламусе было значительно снижено, при этом у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом содержание железа было ниже, чем у пациентов с рецидивирующей ремиссией;

- содержание железа уменьшилось в DGM у пациентов с рассеянным склерозом, в то время как в контрольной группе оно возрастало или оставалось стабильным;
- снижение содержания металла в таламусе ассоциировалось с прогрессированием инвалидности [28, 29].

При этом многими упускается из виду тот факт, что уменьшение объема структуры вызывает увеличение наблюдаемой средней по региону концентрации железа, за исключением случаев, когда региональный показатель содержания железа снижается пропорционально объему, и наоборот. Также об этом не упоминается и в контексте рассмотрения возможных методов диагностики болезней Паркинсона и Альцгеймера, а следовательно, в исследованиях нейродегенеративных заболеваний с использованием метода МРТ не учитывалась должным образом структурная атрофия. Интерпретация полученных повышенных концентраций железа при демиелинизации осложняется еще больше. Это связано с диамагнитными свойствами миелина, по причине которых процесс демиелинизации может повышать местную восприимчивость и, возможно, имитировать повышенную концентрацию интересующего вещества [30]. Так, содержание железа является более надежным визуализирующим маркером прогрессирования рассеянного склероза, чем только объем или концентрация железа, ввиду его относительной независимости от возраста [30]. При этом другие авторы отмечают повышение металла в тех же структурах, коррелирующее с прогрессированием заболевания, однако в основном без учета атрофии отделов мозга [31].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХЕЛАТОРОВ ЖЕЛЕЗА

Терапевтическое использование хелаторов железа для удаления его избытка вызывает интерес ввиду возможного прогресса при применении данных препаратов. Однако некоторые ученые справедливо отмечают: хелатор должен проникать как через клеточные мембраны, так и через гематоэнцефалический барьер для действия непосредственно на область накопления железа без истощения, связанного с трансферрином железа из плазмы, при этом неизвестна способность данных препаратов связывать металл из белков и молекул, в которых железо находится в конъюгированном состоянии (например, нейромеланин) [11].

В ряде наблюдений показана эффективность хелатирования железа при лечении болезни Паркинсона на животных моделях, связывание препаратом металла приводило к уменьшению количества реактивных ионов [24]. Применение диферипрона у пациента с умеренным паркинсонизмом, рядом двигательных симптомов и наблюдаемом

при проведении T2*-взвешенной МРТ накоплении железа в структурах мозга также оказало положительный эффект, в результате которого исследователи отметили: через 6 мес многие симптомы улучшились, а через 1 год улучшение было зафиксировано в баллах по Единой шкале оценки болезни Паркинсона, T2*-взвешенная МРТ показала снижение накопления железа в билатеральных зубчатых ядрах с более мягким и поздним снижением в черной субстанции, но без значимых изменений в красных ядрах [24]. Предварительные данные показали, что деферипрон в дозе 30 мг/кг в день незначительно улучшает двигательные симптомы после 6 мес лечения, замедляет прогрессирование двигательной недостаточности и существенно улучшает двигательные функции [32]. Однако, судя по данным наблюдений, возможны и побочные эффекты терапии: проявления нейтропении или агранулоцитоза, которые быстро исчезли после прекращения приема [32].

Ранее опубликованные исследования терапии при БА показали, что прием хелаторов существенно снизил скорость ухудшения навыков повседневной жизни у 48 пациентов, получавших деферроксамин (125 мг внутримышечно 2 раза в день, 5 раз в нед в течение 24 мес) [6]. В 2013 г. были представлены результаты 2-й фазы клинических испытаний участвовавшего в «связывании» металлов — PBT2 (5,7-дихлор-2-[(диметиламино)метил]-8-гидроксихинолин) у пациентов с БА [33]. Данный препарат связывает избыток меди, цинка и, возможно, железа в головном мозге, в результате чего снижается количество образования амилоидных бляшек, а также способствует перемещению ионов металлов в истощенные клеточные компартменты. В клиническом исследовании с участием 78 пациентов с болезнью Альцгеймера 29 из них получали PBT2 в дозе 250 мг/день, другие 20 получали более низкую дозу PBT2 (50 мг/день), а оставшиеся 29 получали плацебо [33]. У пациентов, получавших 250 мг/день, наблюдалось значительное снижение концентрации Aβ в спинномозговой жидкости и отмечалось некоторое улучшение когнитивных функций [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рассмотрении известных особенностей патогенеза и распределения железа при различных заболеваниях становится очевиден ряд нерешенных вопросов данной проблемы. Несмотря на схожесть мнений различных авторов исследований по большинству вопросов, существуют и разногласия между ними. Вопрос о способности депонированного клеточного железа к инициации окислительного стресса в результате развития свободно радикального механизма в итоге реакции Фентона, что должно окончиться специфической гибелью клетки — ферроптозом,

видимо, все же остается открытым. Помимо этого, на сегодняшний день недостаточно отображена связь действия хронического воспаления в организме, недостатка и избытка других металлов, витаминов, аминокислот, инфекционных агентов и других системных причин, влияющих на показатели обмена железа как в организме в целом, так и в мозге в частности. Стоит упомянуть, что хотя роль сосудистого фактора очень широко обсуждается в (развитии) патологии (головного) мозга, однако следующие в результате этого метаболические дисрегуляторные процессы, связанные с нарушением обмена железа, остаются не до конца изученными. Исследование распределения металла в мозге с помощью МР-методик действительно позволяет проследить связь между количеством накопившегося железа и проявлением симптомов заболеваний. Уже на данном этапе отмечается возможность использования нейровизуализации как метода оценки прогрессирования заболевания. Однако отсутствие достаточного объема анализа соотношения атрофии, демиелинизации, воспаления к объему, концентрации в конкретных структурах железа не позволяет до конца объективно оценивать данные результаты. Но, несмотря на это, перспективность этих методов является все же крайне высокой. Использование специфической терапии хелаторами показывает, что данный метод, по-видимому, может оказаться также эффективным в терапии данных заболеваний. Однако ограниченность количества имеющихся исследований в области препаратов и применения их в данном аспекте пока не позволяет оценить реальную перспективность, так как данные средства пока не оказывают системного действия и их применение может сопровождаться различными побочными эффектами, особенно при необходимости длительной терапии. Это подтверждает, что стоит рассматривать и другие возможные подходы к терапии ввиду значительной роли железа в гомеостазе.

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. Этическая экспертиза не проводилась, так как статья носит обзорный характер и не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов изучения.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ward J.R., Zucca A.F., Duyn H.J., 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
2. De Barros A., Arribarat G., Lotterie J.A., et al. Iron distribution in the lentiform nucleus: A post-mortem MRI and histology study // *Brain Structure and Function.* 2021. Vol. 226, No. 2. P. 351–364. DOI: 10.1007/s00429-020-02175-7
3. Tran D., DiGiacomo P., Born D.E., et al. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathology to Imaging // *Front. Hum. Neurosci.* 2022. Vol. 16. P. 838692. DOI: 10.3389/fnhum.2022.838692
4. Duck K.A., Simpson I.A., Connor J.R. Regulatory mechanisms for iron transport across the blood-brain barrier // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol. 494, No. 1–2. P. 70–75. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.083
5. Li J., Cao F., Yin H.L., et al. Ferroptosis: past, present and future // *Cell Death Dis.* 2020. Vol. 11, No. 2. P. 88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2
6. Schweser F., Hagemeyer J., Dwyer M.G., et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI // *Hum Brain Mapp.* 2021. Vol. 42, No. 5. P. 1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306
7. Lehericy S., Roze E., Goizet C., Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation // *Curr Opin Neurol.* 2020. Vol. 33, No. 4. P. 462–473. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000844
8. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018. № S3. С. 68–78.
9. 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
10. Tian Yao, Tian Yuanliangzi, Yuan Zhixiao, et al. Iron Metabolism in Aging and Age-Related Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No. 7. P. 3612. DOI: 10.3390/ijms23073612
11. Zucca F.A., Segura-Aguilar J., Ferrari E., et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* 2017. Vol. 155. P. 96–119. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.012
12. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., и др. Роль нейровоспаления в развитии болезни Альцгеймера // *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2022. Т. 41, № S4. С. 50–56.
13. Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю., Лапина А.В. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019. № 1 (65). С. 230–236.
14. Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., и др. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на дисфункцию экстрапирамидной системы при болезни Паркинсона // *Российский неврологический журнал.* 2020. Т. 25, № 1. С. 29–37. DOI: 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37
15. Буряк А.Б., Труфанов А.Г., Юрин А.А., и др. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функцию серого вещества головного мозга при болезни Паркинсона // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2022. № 2. С. 130–143. DOI: 10.33920/med-01-2202-05
16. Буряк А.Б., Труфанов А.Г. Особенности клинического течения болезни Паркинсона при отложении железа в базальных ганглиях // *Русский медицинский журнал.* 2022. № 4. С. 2–6.
17. Thomas G.E.C., Leyland L.A., Schrag A.E., et al. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol. 91, No. 4. P. 418–425. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322042
18. Dimov A.V., Li J., Nguyen T.D., et al. QSM Throughout the Body // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2023. Vol. 57, No. 6. P. 1621–1640. DOI: 10.1002/jmri.28624
19. Ravanfar P., Loi S.M., Syeda W.T., et al. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. Art. 618435. DOI: 10.3389/fnins.2021
20. Guan X., Xu X., Zhang M. Region-Specific Iron Measured by MRI as a Biomarker for Parkinson's Disease // *Neurosci. Bull.* 2017. Vol. 33, No. 5. P. 561–567. DOI: 10.1007/s12264-017-0138-x
21. Saeed U., Lang A.E., Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. Art. 572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976
22. Wang Y., Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker // *Magn. Reson. Med.* 2015. Vol. 73, No. 1. P. 82–101. DOI: 10.1002/mrm.25358
23. Santin M., Didier M., Valabregue R., et al. Reproducibility of R2* and quantitative susceptibility mapping (QSM) reconstruction methods in the basal ganglia of healthy subjects // *NMR Biomed.* 2017. Vol. 30, No. 4. DOI: 10.1002/nbm.3491
24. Mahoney-Sánchez L., Bouchaoui H., Ayton S., et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease // *Prog. Neurobiol.* 2021. Vol. 196. Art. 101890. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101890
25. Thomas G.E.C., Zarkali A., Ryten M., et al. Regional brain iron and gene expression provide insights into neurodegeneration in Parkinson's disease // *Brain.* 2021. Vol. 144, No. 6. P. 1787–1798. DOI: 10.1093/brain/awab084
26. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S., et al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome — a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T // *PLoS One.* 2014. Vol. 7, No. 4. Art. E93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814
27. Das N., Raymick J., Sarkar S. Role of metals in Alzheimer's disease // *Metab. Brain Dis.* 2021. Vol. 36, No. 7. P. 1627–1639. DOI: 10.1007/s11011-021-00765-w
28. Блинов Д.С., Донец Д.А., Полтавский И.Д., и др. Магнитно-резонансные маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018. № S3. С. 130–131.
29. Ropele S., Enzinger C., Fazekas F. Iron Mapping in Multiple Sclerosis // *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2017. Vol. 27, No. 2. P. 335–342. DOI: 10.1016/j.nic.2016.12.003
30. Schweser F., Hagemeyer J., Dwyer M.G., et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI // *Hum. Brain. Mapp.* 2021. Vol. 42, No. 5. P. 1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306

31. Luoqian J., Yang W., Ding X., et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis // *Cell. Mol. Immunol.* 2022. Vol. 19, No. 8. P. 913–924. DOI: 10.1038/s41423-022-00883-0

32. Devos D., Labreuche J., Rascol O., et al. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease // *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 387, No. 22. P. 2045–2055. DOI: 10.1056/NEJMoa2209254

33. Lu L., Zheng X., Wang S., et al. Anti-A β agents for mild to moderate Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol. 91, No. 12. P. 1316–1324. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323497

REFERENCES

1. Ward JR, Zucca AF, Duyn HJ, 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

2. De Barros A, Arribarat G, Lotterie JA, et al. Iron distribution in the lentiform nucleus: A post-mortem MRI and histology study. *Brain Structure and Function.* 2021;226(2):351–364. DOI: 10.1007/s00429-020-02175-7

3. Tran D, DiGiacomo P, Born DE, et al. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathology to Imaging. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:838692. DOI: 10.3389/fnhum.2022.838692

4. Duck KA, Simpson IA, Connor JR. Regulatory mechanisms for iron transport across the blood-brain barrier. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;494(1–2):70–75. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.083

5. Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2

6. Schweser F, Hagemeyer J, Dwyer MG, et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(5):1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306

7. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(4):462–473. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000844

8. Litvinenko IV, Krasakov IV, Trufanov AG. TCerebral disorders of iron metabolism as the basis for the development and progression of neurodegenerative diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;(S3):68–78. (In Russ.)

9. 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

10. Tian Yao, Tian Yuanliangzi, Yuan Zhixiao, et al. Iron Metabolism in Aging and Age-Related Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3612. DOI: 10.3390/ijms23073612

11. Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain ageing and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2017;155:96–119. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.012

12. Litvinenko IV, Lobzin VYu, Emelin AYu, et al. The role of neuroinflammation in the development of Alzheimer's disease. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2022;41(S4):50–56. (In Russ.)

13. Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYu, Lapina AV. Glymphatic brain system and its role in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;(1(65)): 230–236. (In Russ.)

14. Buryak AB, Trufanov AG, Yurin AA, et al. The effect of iron accumulation in the basal ganglia on the dysfunction of the extrapyramidal system in Parkinson's disease. *Russian neurological journal.* 2020;25(1):29–37. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2020-25-1-29-37

15. Buryak AB, Trufanov AG, Yurin AA, et al. Effect of iron accumulation in the basal ganglia on gray matter function in Parkinson's disease. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neyrokhirurgii.* 2022;(2):130–143. (In Russ.). DOI: 10.33920/med-01-2202-05

16. Buryak AB, Trufanov AG. Features of the clinical course of Parkinson's disease with iron deposition in the basal ganglia. *Russian Medical Journal.* 2022;(4):2–6. (In Russ.)

17. Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, et al. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(4):418–425. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322042

18. Dimov AV, Li J, Nguyen TD, et al. QSM Throughout the Body. *J Magn Reson Imaging.* 2023;57(6):1621–1640. DOI: 10.1002/jmri.28624

19. Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, et al. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci.* 2021;15:618435. DOI: 10.3389/fnins.2021

20. Guan X, Xu X, Zhang M. Region-Specific Iron Measured by MRI as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* 2017;33(5): 561–567. DOI: 10.1007/s12264-017-0138-x

21. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol.* 2020;11:572976. DOI: 10.3389/fneur.2020.572976

22. Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med.* 2015;73(1): 82–101. DOI: 10.1002/mrm.25358

23. Santin M, Didier M, Valabregue R, et al. Reproducibility of R2* and quantitative susceptibility mapping (QSM) reconstruction methods in the basal ganglia of healthy subjects. *NMR Biomed.* 2017;30(4). DOI: 10.1002/nbm.3491

24. Mahoney-Sánchez L, Bouchaoui H, Ayton S, et al. Ferroptosis and its potential role in the pathophysiology of Parkinson's Disease. *Prog Neurobiol.* 2021;196:101890. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101890

25. Thomas GEC, Zarkali A, Ryten M, et al. Regional brain iron and gene expression provide insights into neurodegeneration in Parkinson's disease. *Brain.* 2021;144(6):1787–1798. DOI: 10.1093/brain/awab084

26. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, et al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome — a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One.* 2014;7(4): e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814

27. Das N, Raymick J, Sarkar S. Role of metals in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis.* 2021;36(7):1627–1639. DOI: 10.1007/s11011-021-00765-w

28. Blinov DS, Donec DA, Poltavskij ID, et al. Magnitno-rezonansnye markery nejrodegeneracii pri rasseyannom skleroze. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018; S3:130–131. (In Russ.)

29. Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Iron Mapping in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(2):335–342. DOI: 10.1016/j.nic.2016.12.003

30. Schweser F, Hagemeyer J, Dwyer MG, et al. Decreasing brain iron in multiple sclerosis: The difference between concentration and content in iron MRI. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(5):1463–1474. DOI: 10.1002/hbm.25306

31. Luoqian J, Yang W, Ding X, et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(8):913–924. DOI: 10.1038/s41423-022-00883-0

32. Devos D, Labreuche J, Rascol O, et al. FAIRPARK-II Study Group. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(22):2045–2055. DOI: 10.1056/NEJMoa2209254

33. Lu L, Zheng X, Wang S, et al. Anti-A β agents for mild to moderate Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(12):1316–1324. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323497

ОБ АВТОРАХ

***Павел Сергеевич Дынин**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951; Author ID: 733914; e-mail: pavdynin@yandex.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Андрей Юрьевич Емелин, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-4723-802X; Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368; Author ID: 318279; Researcher Author ID: 1-8241-2016; e-mail: emelinand@rambler.ru

Артем Валерьевич Рубан; ORCID: 0009-0007-6806-8115; e-mail: tem13072002@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Pavel S. Dynin**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5006-8394; eLibrary SPIN: 8323-3951; Author ID: 733914; e-mail: pavdynin@yandex.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Andrey Yu. Emelin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-4723-802X; Scopus Author ID: 35773115100; eLibrary SPIN: 9650-1368; Author ID: 318279; Researcher Author ID: 1-8241-2016; e-mail: emelinand@rambler.ru

Artyom V. Ruban; ORCID: 0009-0007-6806-8115; e-mail: tem13072002@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author