

© Сальков В.Н., Худоерков Р.М., 2020

DOI: 10.31088/CEM2020.9.3.21-26

УДК: 616.894-053.8-091.8

Изменение содержания меди и цинка в структурах головного мозга при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера

В.Н. Сальков, Р.М. Худоерков

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

В статье рассматриваются современные данные об изменениях содержания меди и цинка в структурах головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях – болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА). Обсуждается способность этих микроэлементов связываться с клеточными белками (α -синуклеином при БП и β -амилоидом при БА) и нарушать их метаболизм. Анализ литературы показывает, что высокое содержание меди в нейронах нигростриатных образований головного мозга при БП инициирует развитие окислительного стресса, а ее внеклеточный дефицит, нарушая метаболизм железа, способен усиливать этот стресс. Низкое содержание цинка ослабляет антиоксидантные возможности энзимов. Нарушение гомеостаза этих металлов в структурах головного мозга при БА оказывает другое влияние. На ранних стадиях заболевания комплекс, образованный β -амилоидом и ионами меди (II), вовлекается в цепь окислительно-восстановительных реакций, посредством которых формируются свободные радикалы. Последние стимулируют экспрессию медиаторов нейровоспаления, что сопровождается неконтролируемым высвобождением цинка, высокие концентрации которого катализируют образование токсичных форм А β -агрегатов.

Ключевые слова: головной мозг, медь, цинк, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера

Для корреспонденции: Владимир Николаевич Сальков. E-mail: vla-salkov@yandex.ru

Для цитирования: Сальков В.Н., Худоерков Р.М. Изменение содержания меди и цинка в структурах головного мозга при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. Клини. эксп. морфология. 2020;9(3):21–26. DOI:10.31088/CEM2020.9.3.21-26

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научного центра неврологии (№ АААА-А19-1190916900081-1).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 02.06.2020. Получена после рецензирования 23.06.2020. Принята в печать 29.06.2020.

Copper and zinc level alterations in the brain structures in Parkinson's and Alzheimer's diseases

V.N. Salkov, R.M. Khudoerkov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The article reviews the literature on copper and zinc level alterations in the brain structures in neurodegenerative diseases (Parkinson's disease, PD, and Alzheimer's disease, AD). We discuss the ability of these microelements to bind to cellular proteins (α -synuclein in PD and β -amyloid in AD) disrupting their metabolism. The literature analysis shows that high copper levels in the neurons of nigrostriatal brain formations in PD initiate oxidative stress development. Copper extracellular deficiency disturbs iron metabolism and thus may increase the stress. Low zinc levels weaken the enzyme antioxidant potential. In AD, disruption of the homeostasis of these metals in the brain structures has a different effect. In the early stages, the complex formed by β -amyloid and copper (II) ions is involved in a series of redox reactions, resulting in the formation of free radicals which stimulate the expression of neuroinflammatory mediator, accompanied by uncontrolled release of zinc, high concentrations of which catalyzing the formation of the toxic forms of aggregated A β .

Keywords: brain, copper, zinc, Parkinson's disease, Alzheimer's disease

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

For citation: Salkov V.N., Khudoerkov R.M. Copper and zinc level alterations in the brain structures in Parkinson's and Alzheimer's diseases. Clin. exp. morphology. 2020;9(3):21–26 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.3.21-26

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Research Center of Neurology (No. АААА-А19-1190916900081-1).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 02.06.2020. Received in revised form 23.06.2020. Accepted 29.06.2020.

Введение

В настоящее время в экономически развитых странах неуклонно увеличивается число лиц старших возрастных групп [1], что вызывает неослабевающий интерес к изучению патогенетических закономерностей таких заболеваний, частота которых существенно возрастает при старении, то есть возраст-ассоциированных заболеваний нейродегенеративного характера [2]. Среди последних наиболее распространены болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА) [3]. Патогенетической основой этих заболеваний является накопление в структурах ЦНС патологически измененных форм белка: пресинаптического α -синуклеина при БП и β -амилоида, связанного с клеточной мембраной, при БА [4]. Согласно данным литературы, нарушение процесса формирования третичной структуры (фолдинга) этих белков при нейродегенеративных заболеваниях вызвано окислительным стрессом, обусловленным нарушением метаболизма металлов [5]. Роль одних металлов, в частности железа, в возникновении окислительного стресса раскрыта достаточно полно [6, 7], тогда как других, например меди и цинка, изучена явно недостаточно. Вместе с тем указанные микроэлементы (медь и цинк) необходимы для формирования и функционирования головного мозга и входят в состав металлопротеинов, нарушение метаболизма которых может усиливать окислительный стресс [8]. В связи с изложенным выше мы обобщили в настоящем обзоре данные литературы об изменениях содержания меди и цинка в структурах головного мозга при нейродегенерации и о значении этих изменений для патогенеза БП и БА.

Особенности метаболизма меди и цинка при БП

В процессе возрастной инволюции содержание меди в структурах головного мозга изменяется поразному: количество меди в области голубого пятна уменьшается, а в черном веществе оно существенно не меняется [9]. В то же время концентрация церулоплазмينا, основного транспортера молекул меди, с возрастом увеличивается в области голубого пятна и не меняется в черном веществе. Увеличение концентрации церулоплазмينا в области голубого пятна у пожилых людей, вероятно, является компенсаторной реакцией, обеспечивающей доставку молекул меди в нейроны в условиях снижения их поступления при старении. Наряду с этим установлено, что у пожилых людей концентрация меди в основном хелатирующем агенте нейронов – нейромеланине оказывается выше в структурах голубого пятна, чем в черном веществе головного мозга [9]. В связи с этим можно предположить, что если при старении концентрация меди в нейронах голубого пятна выше, чем в нейронах черного вещества, то при нейродегенеративном процессе медь может играть не менее значимую роль в дисфункции нейронов голубого пятна, чем железо в дисфункции нейронов черного вещества.

В работах одних авторов, исследовавших содержание меди в черном веществе головного мозга при БП, показано увеличение ее концентрации [10]. В то же время большинство работ других авторов свидетельствует, что содержание меди при БП как в черном веществе, так и в других нигростриатных структурах снижается [11, 12]. Следовательно, данные об изменениях содержания меди в нигростриатных образованиях головного мозга человека при БП противоречивы. Вместе с тем при исследовании концентрации меди в спинномозговой жидкости (ликворе) и плазме крови у пациентов с БП установлено, что в ликворе ее концентрация умеренно увеличивается, а в плазме крови она умеренно снижается [13]. Однако в связи с тем, что ликвор вырабатывается непосредственно в головном мозге, в сосудистых сплетениях его желудочков, а плазма крови является лишь компонентом кровеносной системы, результаты, полученные при исследовании ликвора у пациентов с БП, принято считать более существенными [14].

В литературе показано, что ионы меди (II) способны связываться с α -синуклеином, содержащим в своей структуре не менее двух участков (сайтов) для подобного связывания [15]. Взаимодействие ионов меди (II) с α -синуклеином зависит от величины pH и наличия патогенных мутаций α -синуклеина. Так, при нейтральной величине pH ионы меди (II) связываются с сайтами Met-1 [16] или His-50 [17] α -синуклеина. При уменьшении величины pH ниже 5,0 связывание ионов меди (II) с сайтом His-50 значительно ухудшается, и α -синуклеин использует дополнительный способ связывания ионов меди (II) через сайты Asp-119, Asp-121 и Glu-123 [18]. Мутации α -синуклеина, типичные для наследственных форм БП (A30P, E46K, A53T), демонстрируют в основном аналогичный способ связывания ионов меди (II), за исключением мутации A30P, которая связывается через сайт His-50 [19]. При связывании α -синуклеина с ионами меди (II) при БП формируются более компактные агрегаты из токсичных олигомеров, что приводит к накоплению патологических форм агрегированного α -синуклеина [20].

Механизм нейротоксического воздействия меди при БП заключается в следующем [21]: при повышении внутриклеточной концентрации меди она поглощается белками-шаперонами (например, АТОХ1, ССС, МТЗ, и СОХ17), но если концентрация меди в клетке становится избыточной, то белки-шапероны не справляются с регуляцией ее внутриклеточного содержания и свободная медь связывается с убиквитин-протеасомной системой, которая ингибирует ее активность [22]. Последующее связывание α -синуклеина с ионами меди (II) изменяет окислительно-восстановительный потенциал нейронов, что приводит к образованию продуктов окислительного стресса и, в частности, перекиси водорода, которая, окисляя дофамин, делает его токсичным для дофаминовых нейронов [23]. Кроме того, окисление α -синуклеина ионами меди (II) нарушает

фолдинг этого белка [24], что изменяет его внутриклеточную локализацию, увеличивает накопление в клетке и создает препятствие аксональному транспорту [25].

Исследование концентрации цинка при БП, проведенное методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в черном веществе, затылочной области коры и веретенообразной извилине, показало, что у пациентов с БП величина этого показателя между исследуемыми структурами головного мозга существенно не различалась [26], но по сравнению с контрольной группой она была ниже в структурах черного вещества. Концентрация цинка в ликворе и плазме крови у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой демонстрировала сходную направленность изменений [13]: она была снижена на 10,8% в ликворе и на 7,5% в плазме крови.

Если учесть, что цинк является кофактором ферментов, обладающих антиоксидантной активностью, и что этот металл проявляет синергическое взаимодействие с дофаминергической системой, логично предположить, что дефицит его в ткани может играть ключевую роль в этиопатогенезе БП. Вместе с тем, как отмечено в литературе [13], установленная корреляция между дефицитом цинка и возникновением заболевания не свидетельствует о наличии между ними прямой причинно-следственной связи, а напротив, может быть примером, подтверждающим существование обратной причинно-следственной связи, то есть усиление клинических проявлений БП может приводить к снижению содержания цинка. Аргументация подобного утверждения основана на результатах метаанализа работ об изменении содержания цинка при БП цитированных выше авторов, которые свидетельствуют, что число исследований и размер изучаемых выборок были явно недостаточными для удовлетворительной статистической точности итоговых оценок. Кроме того, показано [27], что в настоящее время большинство исследований проводят методом поперечных срезов (однократно, так называемые одномоментные исследования), тогда как продольные (лонгитудинальные) исследования могут выявить противоположные результаты.

Таким образом, у исследователей нет единого мнения об изменениях содержания меди в нигростриатных образованиях головного мозга при БП. Одни авторы утверждают, что содержание меди при этом заболевании увеличивается, а другие – что оно снижается. В то же время выявлена способность меди связываться с α -синуклеином и при определенных условиях (изменение величины pH, мутации и т.д.) приводить к его окислению, тем самым способствуя нарушению фолдинга этого белка и его локализации.

Результаты исследований содержания цинка в структурах головного мозга при БП демонстрируют безусловную однонаправленность – концентрация цинка в черном веществе и ликворе при этом заболевании снижается. Вместе с тем малочисленность такого рода работ, как и характер дизайна самих исследований (пре-

обладание одномоментных исследований над лонгитудинальными) не позволяют однозначно утверждать, что снижение концентрации цинка является одним из этиологических факторов БП.

Изменение содержания меди и цинка в структурах головного мозга при БА

Количественный метаанализ исследований, в которых изучалось содержание ионов металлов в структурах головного мозга при БА, показал, что при этом заболевании в неокортикальных областях концентрация меди снижается, в то время как концентрация цинка остается неизменной [28]. В других исследованиях отмечено увеличение содержания цинка в теменной доле при этом заболевании [29], а также установлена корреляционная зависимость между концентрацией цинка в лобной доле и стадиями БА согласно классификации, предложенной Н. Braak [30]. Кроме того, в литературе показано, что при этом заболевании концентрация меди (II) и цинка увеличивается как непосредственно в амилоидных бляшках [31], так и вокруг них [32].

Общеизвестно представление о том, что металлы могут ускорять олигомеризацию и агрегацию белков. Так, β -амилоид – белок, накапливающийся при БА, олигомеризуется в присутствии меди и цинка [33]. Ионы меди (II) связываются с β -амилоидом [34] через остатки гистидина (His-13, His-14 и His-6) и тирозина (Tyr-10). При взаимодействии с β -амилоидом ионы меди (II) восстанавливаются до одновалентной формы [35]. Кроме того, при этой реакции образуется перекись водорода, накопление которой способно индуцировать окислительный стресс. Оксистеролы и продукты перекисного окисления липидов, образующиеся при каталитическом окислении β -амилоида ионами меди (II), могут стимулировать его олигомеризацию [34]. Отложения β -амилоида вызывают у пациентов с БА нейровоспалительную реакцию, сопровождающуюся активацией микроглии и накоплением свободных радикалов, что значительно усиливает окислительный стресс [5].

Цинк в низких концентрациях ингибирует токсичность β -амилоида [36]. Механизм цитопротекции низких концентраций цинка полностью не выяснен, но предполагают, что он обусловлен конкуренцией этого металла с медью или железом за связывание с β -амилоидом [35]. Ионы цинка изменяют конформацию β -амилоида таким образом, что ионы меди теряют способность связываться со своими сайтами β -амилоида. Высокие концентрации цинка, высвобождающиеся в структурах головного мозга при окислительном стрессе, катализируют формирование токсичных форм $A\beta$ -агрегатов, что способствует накоплению β -амилоида [37, 38]. Высокие концентрации цинка могут ингибировать активность белка предшественника бета-амилоида (APP), обладающего в естественных условиях антиоксидантными свойствами и ферроксидазной активностью [39]. В связи с ингибированием

APP нарушаются окисление железа (II) и его транспорт из клетки. Следовательно, высокие внеклеточные концентрации цинка способствуют накоплению в клетках избыточного количества железа, которое усиливает токсичность β -амилоида [40].

Таким образом, при БА концентрация меди снижается в структурах неокортекса и увеличивается в амилоидных бляшках, тогда как концентрация цинка коррелирует со стадией заболевания: на ранних стадиях БА она не меняется, а на более поздних возрастает, демонстрируя нарушение баланса содержания этих металлов – меди и цинка в структурах головного мозга и способствуя накоплению β -амилоида.

Заключение

Неоднозначность данных литературы об изменениях содержания меди в нигростриатных образованиях головного мозга при болезни Паркинсона, очевидно, связана с тем, что при этом заболевании ионы меди (II) накапливаются в нейронах и оказывают пагубное влияние как на тирозингидроксилазу [41], способствуя образованию токсичных форм дофамина, так и на α -синуклеин, нарушая фолдинг последнего и способствуя его накоплению [42]. Наряду с этим при болезни Паркинсона развивается внеклеточный дефицит меди, который вызывает дисфункцию церулоплазмينا – купропротеина [43], необходимого для выведения железа из клеток [44]. Перенасыщение железом сайтов связывания (хелатирования) нейромеланина в нейронах черного вещества ослабляет хелатирующие свойства нейромеланина и приводит к высвобождению реактивных форм железа [45]. Накопление реактивных форм железа, участвующего в окислительно-восстановительных реакциях, обуславливает усиление металлоиндуцированного окислительного стресса.

Таким образом, при болезни Паркинсона внутриклеточное накопление меди в нигростриатных структурах инициирует развитие окислительного стресса, а ее внеклеточный дефицит способствует усилению этого стресса, тогда как низкое содержание цинка ослабляет антиоксидантные возможности энзимных систем. Нарушение гомеостаза этих металлов в структурах головного мозга при болезни Альцгеймера оказывает другое влияние. На ранних стадиях заболевания комплекс, образованный β -амилоидом и ионами меди (II), вовлекается в цепь окислительно-восстановительных реакций, посредством которых формируются свободные радикалы [46]. Последние стимулируют экспрессию медиаторов нейровоспаления [47], что сопровождается неконтролируемым высвобождением цинка, высокие концентрации которого катализируют образование токсичных форм $A\beta$ -агрегатов.

Литература/References

1. *Fernández-Ballesteros R, Robine JM, Walker A, Kalache A.* Active aging: a global goal. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2013;2013:298012. DOI: 10.1155/2013/298012.

2. А. Шарман, Ж. Жумадилов (ред.). Научные основы наследственного долголетия и антистарения. Нью-Йорк: Mary Ann Liebert, Inc., 2011. 184 с.
A Sharman, Zh Zhumadilov (eds). The scientific basis for healthy aging and anti-aging processes. New York: Mary Ann Liebert, Inc., 2011. 184 p. (In Russ.).
3. *Иллариошкин С.Н.* Конформационные болезни мозга. Москва: Янус-К, 2003. 248 с.
Illarioshkin SN. Conformational diseases of brain. Moscow: Yanus-K, 2003. 248 p. (In Russ.).
4. *Dickson DW.* Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a009258. DOI: 10.1101/cshperspect.a009258.
5. *Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M.* Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem.* 2010;345(1–2):91–104. DOI: 10.1007/s11010-010-0563-x.
6. *Gerlach M, Double KL, Ben-Shachar D, Zecca L, Youdim MB, Riederer P.* Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2003;5(1–2):35–44. DOI: 10.1007/bf03033371.
7. *Baksi S, Tripathi AK, Singh N.* Alpha-synuclein modulates retinal iron homeostasis by facilitating the uptake of transferrin-bound iron: Implications for visual manifestations of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med.* 2016;97:292–306. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.025.
8. *Lutsenko S, Bhattacharjee A, Hubbard AL.* Copper handling machinery of the brain. *Metallomics.* 2010;2(9):596–608. DOI: 10.1039/c0mt00006j.
9. *Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, Toscani M, Galorini M et al.* The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(26):9843–8. DOI: 10.1073/pnas.0403495101.
10. *Mezzaroba L, Alfieri DF, Simão ANC, Reiche EMV.* The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology.* 2019;74:230–41. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.07.007.
11. *Davies KM, Bohic S, Carmona A, Ortega R, Cottam V, Hare DJ et al.* Copper pathology in vulnerable brain regions in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2014;35(4):858–66. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.034.
12. *Carboni E, Lingor P.* Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Metallomics.* 2015;7(3):395–404. DOI: 10.1039/c4mt00339j.
13. *Adani G, Filippini T, Michalke B, Vinceti M.* Selenium and other trace elements in the etiology of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Neuroepidemiology.* 2020;54(1):1–23. DOI: 10.1159/000502357.
14. *Johar I, Mollenhauer B, Aarsland D.* Cerebrospinal fluid biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:275–94. DOI: 10.1016/bs.irn.2016.12.001.
15. *Rasia RM, Bertoncini CW, Marsh D, Hoyer W, Cherny D, Zweckstetter M et al.* Structural characterization of copper(II) binding to α -synuclein: insights into the bioinorganic chemistry of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(12):4294–9. DOI: 10.1073/pnas.0407881102.

16. Binolfi A, Quintanar L, Bertoncini CW, Griesinger C, Fernandez CO. Bioinorganic chemistry of copper coordination to alpha-synuclein: relevance to Parkinson's disease. *Coord Chem Rev.* 2012;256(19–20):2188–201. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.004.
17. Dudzik CG, Walter ED, Abrams BS, Jurica MS, Millhauser GL. Coordination of copper to the membrane-bound form of α -synuclein. *Biochemistry.* 2012;52(1):53–60. DOI: 10.1021/bi301475q.
18. Drew SC, Leong SL, Pham CL, Tew DJ, Masters CL, Miles LA et al. Cu^{2+} binding modes of recombinant α -synuclein – insights from EPR spectroscopy. *J Am Chem Soc.* 2008;130(24):7766–73. DOI: 10.1021/ja800708x.
19. Drew SC, Tew DJ, Masters CL, Cappai R, Barnham KJ. Copper coordination by familial mutants of Parkinson's disease-associated α -synuclein. *Appl Magn Reson.* 2009;36:223–9. DOI: 10.1007/s00723-009-0020-8.
20. Curtain CC, Kirby NM, Mertens HD, Barnham KJ, Knott RB, Masters CL et al. Alpha-synuclein oligomers and fibrils originate in two distinct conformer pools: a small angle X-ray scattering and ensemble optimisation modeling study. *Mol Biosyst.* 2015;11(1):190–6. DOI: 10.1039/c4mb00356j.
21. Castillo-Gonzalez JA, Loera-Arias MDJ, Saucedo-Cardenas O, Montes-de-Oca-Luna R, Garcia-Garcia A, Rodriguez-Rocha H. Phosphorylated α -synuclein-copper complex formation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* 2017;2017:9164754. DOI: 10.1155/2017/9164754.
22. Sato H, Kato T, Arawaka S. The role of Ser129 phosphorylation of α -synuclein in neurodegeneration of Parkinson's disease: a review of in vivo models. *Rev Neurosci.* 2013;24(2):115–23. DOI: 10.1515/revneuro-2012-0071.
23. Rice ME, Russo-Menna I. Differential compartmentalization of brain ascorbate and glutathione between neurons and glia. *Neuroscience.* 1997;82(4):1213–23. DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00347-3.
24. Trist BG, Hare DJ, Double KL. A proposed mechanism for neurodegeneration in movement disorders characterized by metal dyshomeostasis and oxidative stress. *Cell Chem Biol.* 2018;25(7):807–16. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.05.004.
25. Volpicelli-Daley LA, Gamble KL, Schultheiss CE, Riddle DM, West AB, Lee VM-Y. Formation of α -synuclein Lewy neurite-like aggregates in axons impedes the transport of distinct endosomes. *Mol Biol Cell.* 2014;25(25):4010–23. DOI: 10.1091/mbc.e14-02-0741.
26. Genoud S, Roberts BR, Gunn AP, Halliday GM, Lewis SJG, Ballg HJ et al. Subcellular compartmentalization of copper, iron, manganese and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017;9(10):1447–55. DOI: 10.1039/c7mt00244k.
27. Vinceti M, Michalke B, Malagoli C, Eichmüller M, Filippini T, Tondelli M et al. Selenium and selenium species in the etiology of Alzheimer's dementia: the potential for bias of the case-control study design. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;53:154–62. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.03.002.
28. Graham SF, Nasaruddin MB, Carey M, Holscher C, McGuinness B, Kehoe PG et al. Age-associated changes of brain copper, iron, and zinc in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(4):1407–13. DOI: 10.3233/JAD-140684.
29. Schrag M, Mueller C, Oyoyo U, Smith MA, Kirsch WM. Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: a quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. *Prog Neurobiol.* 2011;94(3):296–306. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.001.
30. Szabo ST, Harry GJ, Hayden KM, Szabo DT, Birnbaum L. Comparison of metal levels between postmortem brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease and nondemented elderly controls. *Toxicol Sci.* 2016;150(2):292–300. DOI: 10.1093/toxsci/kfv325.
31. Rajendran R, Minqin R, Ynsa MD, Casadesus G, Smith MA, Perry G et al. A novel approach to the identification and quantitative elemental analysis of amyloid deposits—insights into the pathology of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;382(1):91–5. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.136.
32. Miller LM, Wang Q, Telivala TP, Smith RJ, Lanzirotti A, Miklossy J. Synchrotron-based infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn co-localized with β -amyloid deposits in Alzheimer's disease. *J Struct Biol.* 2006;155(1):30–7. DOI: 10.1016/j.jsb.2005.09.004.
33. Faller P, Hureau C, Penna GL. Metal ions and intrinsically disordered proteins and peptides: from Cu/Zn amyloid- β to general principles. *Acc Chem Res.* 2014;47(8):2252–9. DOI: 10.1021/ar400293h.
34. Hung YH, Bush AI, Cherny RA. Copper in the brain and Alzheimer's disease. *J Biol Inorg Chem.* 2010;15(1):61–76. DOI: 10.1007/s00775-009-0600-y.
35. Cuajungco MP, Goldstein LE, Nunomura A, Smith MA, Lim JT, Atwood CS et al. Evidence that the β -amyloid plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of A β by zinc. *J Biol Chem.* 2000;275(26):19439–42. DOI: 10.1074/jbc.C000165200.
36. Garai K, Sahoo B, Kaushalya SK, Desai R, Maiti S. Zinc lowers amyloid- β toxicity by selectively precipitating aggregation intermediates. *Biochemistry.* 2007;46(37):10655–63. DOI: 10.1021/bi700798b.
37. Cuajungco MP, Lees GJ. Nitric oxide generators produce accumulation of chelatable zinc in hippocampal neuronal perikarya. *Brain Res.* 1998;799(1):118–29. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)00463-6.
38. Cuajungco MP, Fagét KY. Zinc takes the center stage: its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev.* 2003;41(1):44–56. DOI: 10.1016/s0165-0173(02)00219-9.
39. Duce JA, Tsatsanis A, Cater MA, James SA, Robb E, Wikke K et al. Iron-export ferroxidase activity of β -amyloid precursor protein is inhibited by zinc in Alzheimer's disease. *Cell.* 2010;142(6):857–67. DOI: 10.1016/j.cell.2010.08.014.
40. Rottkamp CA, Raina AK, Zhu X, Gaier E, Buch AI, Atwood CS et al. Redox-active iron mediates amyloid- β toxicity. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(4):447–50. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00494-9.
41. Abbaoui A, Gamrani H, Hiba OE, Gamrani H. Neuroprotective effect of curcumin-I in copper induced dopaminergic neurotoxicity in rats: a possible link with Parkinson's disease. *Neuroscience Lett.* 2017;660:103–8. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.09.032.
42. Burai R, Ait-Bouziad N, Chiki A, Lashuel HA. Elucidating the role of site-specific nitration of α -synuclein in the pathogenesis of Parkinson's disease via protein semisynthesis and mutagenesis.

- sis. *J Am Chem Soc.* 2015;137(15):5041–52. DOI: 10.1021/ja5131726.
43. *Ayton S, Lei P, Duce JA, Wong BXW, Sedjahtera A, Adlard PA et al.* Ceruloplasmin dysfunction and therapeutic potential for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2013;73(4):554–9. DOI: 10.1002/ana.23817.
44. *Jeong SY, David S.* Glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cell in the central nervous system. *J Biol Chem.* 2003;278(29):27144–8. DOI: 10.1074/jbc.M301988200.
45. *Gerlach M, Double KL, Ben-Shachar D, Zecca L, Youdim MBH, Riederer P.* Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2003;5(1–2):35–44. DOI: 10.1007/bf03033371.
46. *Dikalov SI, Vitek MP, Mason RP.* Cupric-amyloid β peptide complex stimulates oxidation of ascorbate and generation of hydroxyl radical. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(3):340–7. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.004.
47. *Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Радивилко А.С.* Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016;1(3):88–96.
- Grigoriev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Khutorная MV, Tsepokina AV, Radivilko AS.* Neuroinflammation in critical care: mechanisms and protective role of hypothermia. *Fundamental and clinical medicine.* 2016;1(3):88–96 (In Russ.).

Информация об авторах

Владимир Николаевич Сальков – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии.

Рудольф Михайлович Худоерков – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Научного центра неврологии.

Author information

Vladimir N. Salkov – Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology. <https://orcid.org/0000-0002-1580-0380>.

Rudolf M. Khudoerkov – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology. <https://orcid.org/0000-0002-6951-3918>.