

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА КАК ОСНОВА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Литвиненко И.В.¹, Красаков И.В.^{1,2}, Труфанов А.Г.¹

¹ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ,

²ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС РФ, Санкт-Петербург

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.

Регуляция уровня клеточного железа. В организм человека железо поступает с пищей и далее всасывается в тонком кишечнике. Поступление железа в кишечнике 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 [1]. 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 оно 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 (TfR) 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 TfR, через комплекс TfR–трансферрин, который погружается внутрь клетки в виде эндосомы. Железо постоянно перемещается между нейронами, микроглией и астроцитами, однако окончательный механизм данного движения не ясен. Трансферрин в головном мозге синтезируется в олигодентроцитах и сосудистом сплетении, однако секретируется только последним [2]. Как отмечалось выше, железо играет важную роль в миелинизации. Олигодентроциты 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 [3]. Нейровоспаление, в свою очередь, приводит к активации глиальных клеток, нарушая гомеостаз железа. Исследования *in vitro* показывают, что кратковременная стимуляция (с использованием фактора некроза опухоли-альфа (ФНО), интерлейкина 6 (ИЛ-6) или липополисахарида) в течение до 18 ч увеличивает накопление железа в нейронах и микроглии (оценка с помощью метода атомно-абсорбционной спектрометрии), но не в астроцитах. Кроме того, было продемонстрировано мгновенное увеличение гепсидина в астроцитах и микроглии [4]. 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.

Изменения метаболизма железа в ЦНС при физиологическом старении. Повышенные концентрации железа в ЦНС в процессе физиологического старения могут быть вызваны несколькими факторами: повышение проницаемости сосудов головного мозга, воспаление, перераспределение железа, изменение гомеостаза железа [5].

Старение замедляет работу вышеописанной системы поддержания гомеостаза железа, что приводит к его накоплению в результате неэффективного хелатирования [6]. 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 [7].

Концентрация железа с возрастом увеличивается в черной субстанции, скорлупе, бледном шаре, хвостом ядра, коре [8]. 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 [9]. Региональная гетерогенность распределения железа в головном мозге, а также его изменение с возрастом подтверждено *in vivo* с помощью магнитно-резонансной томографии [10].

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 [3]. 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 [3]. 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 наличие трехвалентного железа, поскольку в этих нейронах железо переходит в стабильный комплекс нейромеланин-железо, что подтверждается при помощи электронного парамагнитного резонанса и Мёссбауэровской спектроскопии [3]. Количество комплекса нейромеланин-железо увеличивается с возрастом в нейронах премотормой коры, скорлупы и мозжечка [11].

В головном мозге при физиологическом старении наблюдается 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 [12].

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 [13]. 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.

Изменения метаболизма железа в ЦНС при нейродегенерации. 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 [14]. ROS может повредить матричную ДНК [15], привести к ее эпигенетическим изменениям [16] и привести к окислению белков клетки. Перекисное окисление мембранных липидов в результате влияния ROS может привести к образованию токсичных альдегидов, таких как 4-гидроксиноненал, который необратимо модифицирует белки путем карбонилирования [17]. 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 [18]. 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 [19]. В работе [20] показано, 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 (МФП⁺), приводящего к гибели нейронов компактной части черной субстанции.

Более того, *in vitro* было показано, что агрегация белков, вовлеченных в патогенез нейродегенеративных заболеваний (α -синуклеин, гиперфосфорилированный тау-протеин), вызвана повышением уровня железа [21].

Таким образом, нейродегенерация, развивающаяся как результат токсического влияния железа, может привести к апоптозу [22] и ферроптозу [23] – программируемой окислительной некротической гибели клетки, с железозависимым перекисным окислением липидов.

Болезнь Паркинсона. Исследованиями [24] было показано увеличение общей концентрации железа в черной субстанции при болезни Паркинсона (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 количес-

твенной оценки [25]. Окончательная причина избыточного накопления железа в черной субстанции при БП до конца не выяснена. Предложено несколько объяснений: повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера [26], усиление провоспалительного статуса [27], увеличение экспрессии лактоферриновых рецепторов в нейронах и сосудах [28], увеличение экспрессии DMT1 в дофаминергических нейронах [29], изменение работы комплекса трансферрин-TrfR 2 типа [30], мутации генов, ответственных за транспорт железа [31].

Fe^{3+} *in vitro* может служить катализатором перехода структуры α -синуклеина из α в β , которая, в свою очередь, входит в состав телец Леви [32]. Показано, что в черной субстанции при болезни Паркинсона отмечается увеличение железа с одновременным снижением ферритина [33], причем в тельцах Леви железо представлено редокс-ионами [34]. Именно уровень ферритина контролирует количество редокс-ионов, а его снижение может быть объяснено стойким повышением активности IRP, выявленным при данном заболевании [35]. Уровень редокс-ионов железа коррелирует с выраженностью гибели нейронов [36].

Концентрация железа в черной субстанции при БП превосходит буферную способность нейромеланина и ферритина, что приводит к развитию нейротоксичности [36]. Высвобождаемый разрушенными нейронами (экстранейрональный) нейромеланин приводит к формированию микроглиоза [37] и дальнейшей индукции гибели дофаминергических нейронов [38].

Кроме черной субстанции сообщается об увеличении содержания железа, выявленного с помощью МРТ, в красных ядрах у пациентов с болезнью Паркинсона с дискинезией [39], в то же время в височной коре и бледном шаре отмечается снижение его концентрации [40].

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 болезни Паркинсона [29], так и у пациентов [41]. Снижение ферроксидазной активности церулоплазмينا с одновременным повышением меди было отмечено в ликворе у пациентов с болезнью Паркинсона [42]. Более того, у некоторых пациентов можно выявить миссенс-мутацию гена, кодирующего церулоплазмин [43]. Увеличение уровня железа в головном мозге определялось как при 6-гидроксидофамин-, так и при МФТП-модели болезни Паркинсона [44], что объясняется повышенной экспрессией DMT1.

Несмотря на вышеописанное увеличение содержания железа в структурах мозга при БП, повышенная концентрация сывороточного железа является фактором антириска развития болезни Паркинсона [45], и наоборот [46]. 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 [33].

Характерное накопление железа в черной субстанции при болезни Паркинсона может быть зарегистрировано *in vivo* с помощью МРТ [47]. Показано, что выраженность отложения железа, оцененное при помощи МРТ, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания и может использоваться для мониторинга его прогрессирования [48]. Кроме того, оценка отложения железа в среднем мозге и мозжечке может помочь при проведении дифференциальной диагностики БП с мультисистемной атрофией и прогрессирующим надъядерным параличом [49]. Недавние исследования показали, что оценка нейромеланина при помощи МРТ может быть полезна для ранней диагностики заболевания [50]. При физиологическом старении уровень нейромеланина линейно возрастает в черной субстанции и голубоватом пятне, в то время как при БП концентрация нейромеланина в этих структурах снижается.

В настоящее время для визуализации железа в ткани головного мозга используются две нативные импульсные последовательности: T2* (T2-GRE) и SWI (Susceptibility weighted imaging), а также два постпроцессинговых режима отображения: R2 (relaxometry) и QSM (Quantitative susceptibility mapping).

T2* является обозначением T2 градиентного эха и значительно лучше определяет накопление железа и микрокровоизлияния, в отличие от обычных T1- и T2-взвешенных изображений [51]. При этом данный режим представляет из себя нативную последовательность и не требует проведения постпроцессинговой обработки.

В основе методики SWI (Susceptibility weighted imaging) лежит возможность визуализировать ткани в зависимости от их магнитной восприимчивости путем объединения фазовых и амплитудных изображений под действием магнитного поля высокой напряженности [52]. Таким образом, ткани, в которых содержатся вещества с парамагнитными свойствами, имеют заметно сниженный сигнал. При этом режим SWI является более предпочтительным и чувствительным к выявлению локаций с повышенным депонированием железа, чем режим T2*.

R2 релаксометрия является мульти-эхо протоколом и требует достаточно серьезных затрат по времени и последующей обработке [53], также как и QSM (Quantitative susceptibility mapping) – метод, в котором для получения изображения требуется математическая обработка фазовых и магнитудных изображений в специализированном программном обеспечении. Однако, несмотря на более высокую сложность в получении изображений, является сопоставимым с SWI по чувствительности к определению железа в головном мозге [54]. При этом в научной среде до сих пор не существует единого мнения относительно преимуществ одной методики перед другой [55].

Таким образом, методом выбора для визуализации накопления железа в головном мозге является протокол SWI, сочетающий в себе простоту получения данных и высокую чувствительность к распознаванию локаций депонированного железа.

Одной из патологий, требующей применения SWI и демонстрирующей ее преимущества по сравнению с другими, особенно нативными, магнитно-резонансными последовательностями, является болезнь Паркинсона.

С помощью SWI удается определить степень накопления железа в базальных ганглиях головного мозга и сопоставить ее со стадией заболевания.

На рисунке 1 представлены изображения пациента с болезнью Паркинсона со 2 стадией по Хен/Яру. Отчетливо визуализируется депонирование железа в зубчатых ядрах мозжечка, а также повышена контрастность в красных ядрах и черной субстанции с обеих сторон. В то же время отсутствуют признаки накопления металла в области скорлупы, головок хвостатых ядер и бледных шаров.

Нейровизуализационная картина кардинально меняется с прогрессированием заболевания. На рисунке 2 представлены SWI изображения пациента с 4 стадией болезни Паркинсона по шкале Хен/Яра.

Отмечается увеличение контрастности в проекции зубчатых ядер мозжечка и в области среднего мозга, а также в области бледных шаров и прилегающей к ним области скорлупы с обеих сторон. Все эти признаки говорят о значительном увеличении степени депонирования железа в базальных ганглиях при прогрессировании БП. Единственными структурами, продемонстрировавшими отсутствие накопления металла, являются головки хвостатых ядер, степень контрастности которых осталась неизменной по сравнению с ранними стадиями болезни Паркинсона.

У пациентов с мультисистемной атрофией (рисунок 3) происходит сходное накопление железа в проекции зубчатых ядер, отличающееся по уровню депонирования в области черной субстанции. Отдельно стоит отметить, что не происходит значимого увеличения контрастности в области красных ядер среднего мозга в отличие от болезни Паркинсона. Кроме того, отличительной особенностью является значительное отложение железа в бледных шарах и по наружному краю скорлупы с обеих сторон. Обращает на себя внимание также отсутствие повышения контрастности от головок хвостатых ядер, как и в случае с болезнью Паркинсона.

Транскраниальная сонография может быть полезным методом при ранней диагностике и дифференциальной диагностике болезни Паркинсона [56]. Гиперэхогенность черной субстанции возможно выявить у 90% больных БП [25]. Посмертное ультразвуковое исследование головного мозга здоровых людей показало наличие положительной корреляции площади гиперэхогенности черной субстанции с уровнем концентрации железа и ферритина и обратной корреляции с уровнем нейромеланина [57].

Болезнь Альцгеймера. Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь, железа и меди, вероятно, является составляющей частью патогенеза болезни Альцгеймера (БА). 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 [58]. Показано также, что нарушение гомеостаза данных металлов вовлечено в процесс синтеза β -амилоида, гиперфосфорилированного тау-белка и окислительного стресса нейронов [59]. Накопление тау-белка в нейрофибриллярных клубочках приводит к индукции гем-оксигеназы (НО-1), способной катализировать разрушение гема, приводя к дополнительному высвобождению железа [60], которое, в свою очередь, может запустить реакцию Фентона.

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 [61]. Стимуляция α -секретазы, следовательно, приводит к снижению образования β -амилоида. За активацию α -секретазы и перевод пути расщепления предшественника β -амилоида в сторону пептида р3 отвечает фурин [62]. 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 [61].

В 2002 году было показано наличие функционального железо-регуляторного элемента (IRE-Туре II) в 5'-нетранслируемой области мРНК, кодирующей предшественник β -амилоида [63]. Данная область находится непосредственно перед областью интерлейкина-1. На основе данного открытия была разработана гипотеза, согласно которой увеличение уровня интерлейкина-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 развитию на этом фоне дегенерации дофаминергических нейронов и развитию паркинсонизма с деменцией у мышей [64]. Недостаток тау-протеина приводит к снижению выведения железа ферропортином, задерживая предшественник β -амилоида в эндоплазматическом ретикулуме.

Несмотря на то, что экстрапирамидные заболевания являются основной мишенью применения методики SWI, эта импульсная последовательность позволила выявить некоторые особенности патологического процесса при ряде других заболеваний, например, болезни Альцгеймера и рассеянном склерозе.

В недавнем исследовании, включающем 44 пациента с болезнью Альцгеймера, Sparacia G. et al. (2017) выявили наличие множественных внутримозговых микрогеморрагий по данным SWI (рисунок 4) [65].

Кроме того, показано, что использование МРТ с постпроцессинговым режимом отображения QSM, в сочетании с ПЭТ с маркером амилоида (Питтсбургский состава В, PiB), может использоваться для стратификации пациентов, входящих в группу риска развития болезни Альцгеймера [66]. Помимо этого, сочетанное использование МРТ-QSM и ПЭТ с PiB позволяет оценивать прогрессирование данного заболевания.

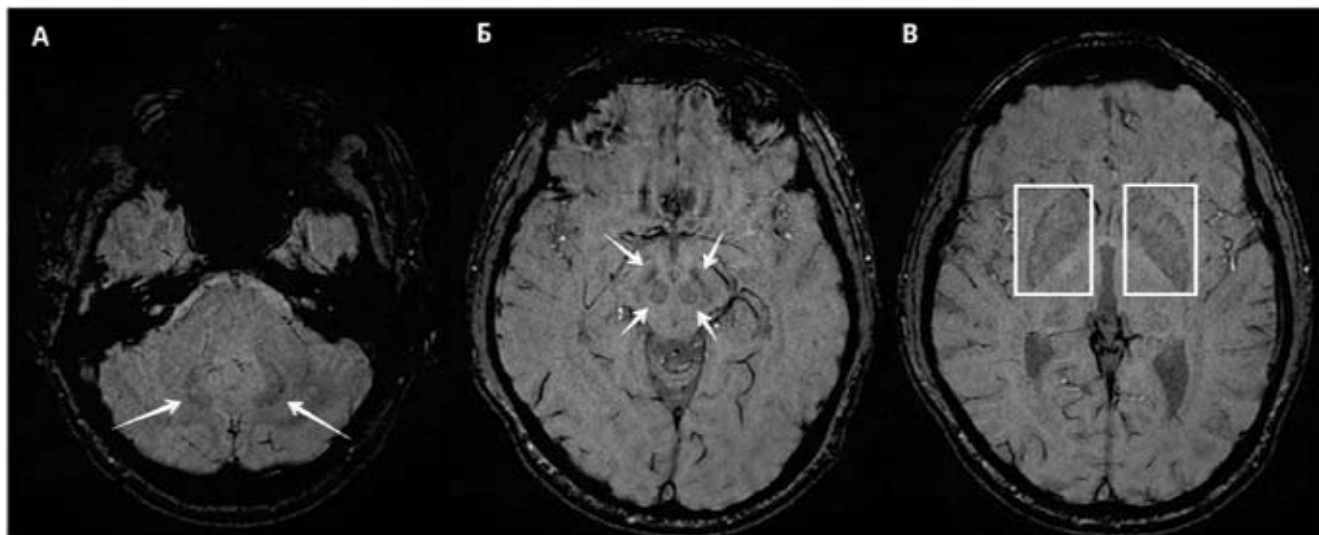


Рис. 1. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента со 2 стадией болезни Паркинсона

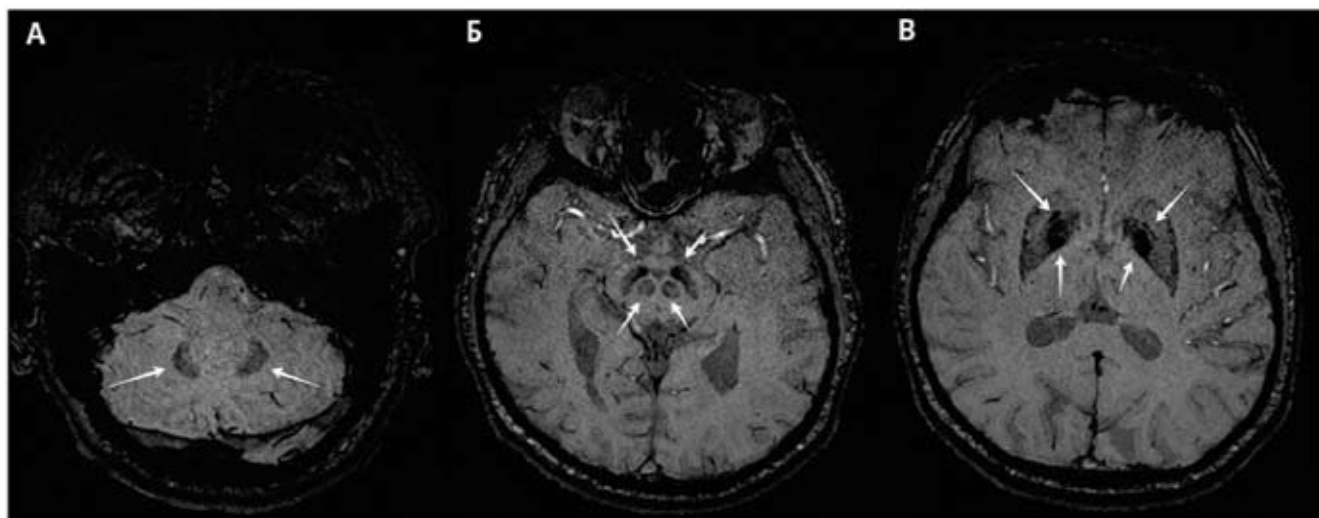


Рис. 2. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента с 4 стадией болезни Паркинсона

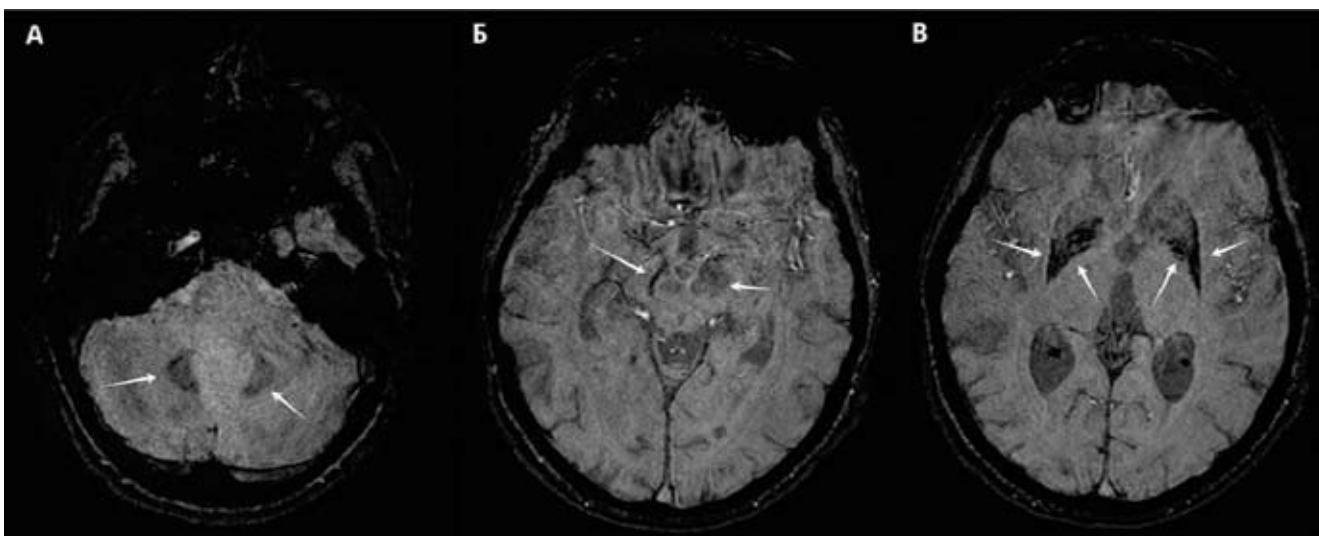


Рис. 3. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента со стриатонигральной формой мультисистемной атрофии

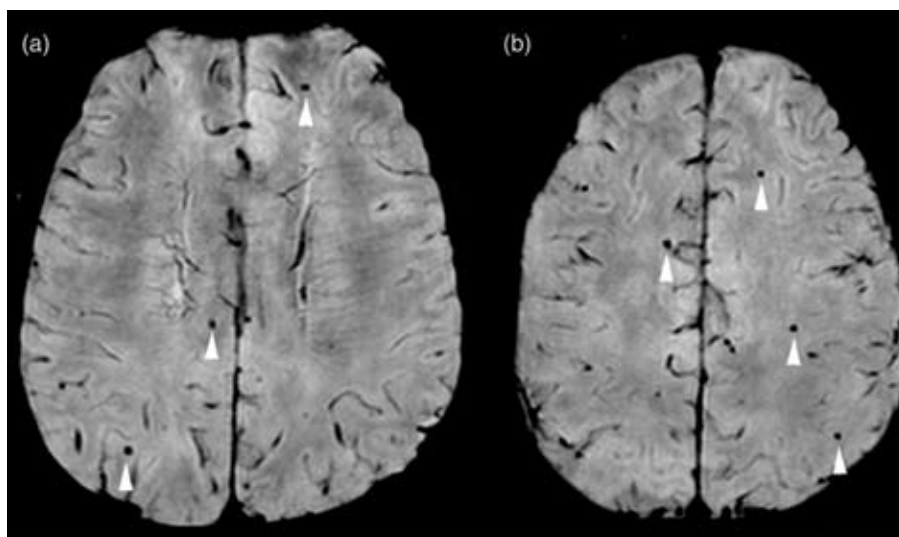


Рис. 4. Множественные внутримозговые микрокровоизлияния при болезни Альцгеймера по данным SWI (Sparacia G. et al. (2017))

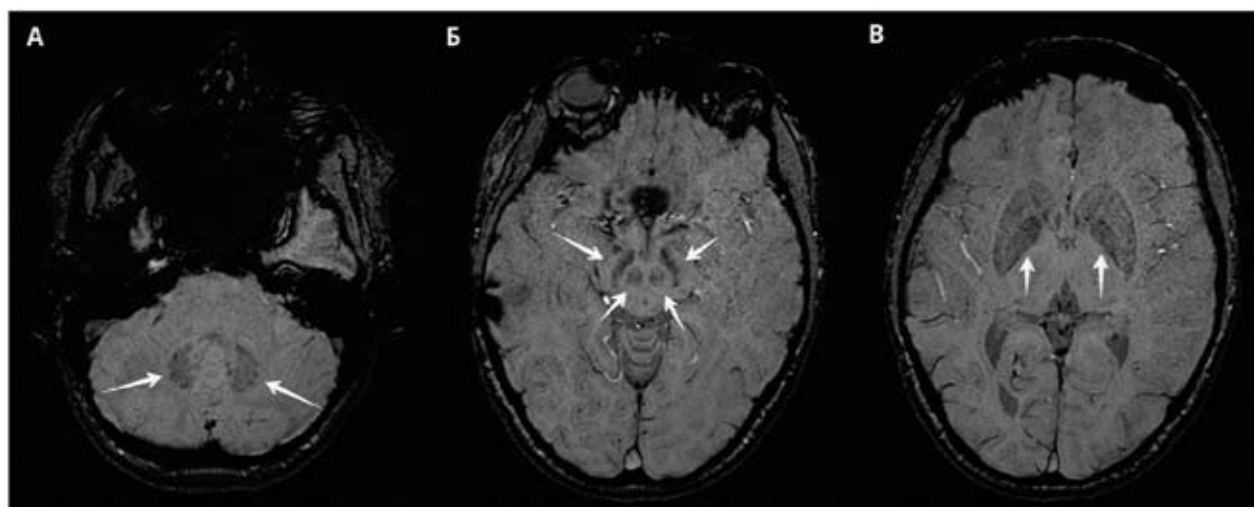


Рис. 5. Визуализация накопления железа в зубчатых ядрах (А); черной субстанции и красных ядрах (Б); скорлупе, бледных шарах и головках хвостатых ядер (В) у пациента с рассеянным склерозом

Рассеянный склероз. Повышение концентрации железа при рассеянном склерозе (РС) отмечается преимущественно в сером веществе глубинных отделов головного мозга, чаще всего с симметричным распределением. В белом веществе также встречается отложение железа в периваскулярных пространствах, в местах воспаления, однако в меньшем количестве. По мере прогрессирования заболевания количество отложений увеличивается [67].

Причина отложения железа при РС окончательно не выяснена. Вероятной причиной является воспаление, которое приводит к усилению проницаемости гематоэнцефалического барьера и поступлению макрофагов, богатых железом. Отмечается также aberrantная экспрессия глутаматных рецепторов, натриевых и кальциевых каналов, и каналов кальциевого типа с напряжением, приводящим к накоплению аксонального кальция [68].

При рассеянном склерозе развивается активация микроглии и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, вызывающих окислительный стресс [69]. Такая воспалительная среда может вызвать чрезмерное разрушение олигодендроцитов и высвобождение дополнительных редокс-ионов железа с дальнейшим усилением окислительного стресса. Микроглия и макрофаги захватывают выделенные ионы Fe^{2+} (в дальнейшем окисляется до Fe^{3+} тяжелыми цепями ферритина и аккумулируются легкими цепями), откладываясь на периферии старых очагов, и повышают концентрацию ферритина, что можно увидеть по краю старых очагов с помощью МРТ [70]. В астроглии спинного мозга при РС происходит сверхэкспрессия гем-оксигеназы, что приводит к увеличению отложения митохондриального железа в бляшках. Исследования *in vitro* астроглиальных культур крыс показали, что провоспалительные цитокины (интерлейкин 1β и фактор некроза опухоли-альфа) увеличивают экспрессию HO-1 после шести дней инкубации. Повышенная экспрессия HO-1 способствовала секвестрации нетрансферринового железа в митохондриях астроглии, что было подтверждено включением изотопа ^{55}Fe [71].

Нейровизуализационная картина при рассеянном склерозе представлена на рисунке.

Прослеживается накопление железа в проекции не только зубчатых ядер мозжечка, но и в области черной субстанции и красных ядер. Отчетливого депонирования железа в проекции скорлупы не выявляется, однако обращает на себя внимание отчетливое равномерное повышение контрастности в проекции бледных шаров с формированием четкой границы между ними и внутренним краем скорлупы. Головки хвостатых ядер, как и в остальных случаях, характеризуются отсутствием накопления железа.

Возможности коррекции нарушения обмена железа на примере болезни Паркинсона. С увеличением количества исследований, подтверждающих участие железа в патогенезе болезни Паркинсона, закономерно все чаще возникает вопрос возможности его хелатирования. Большинство исследований по оценке эффективности того или иного хелатного соединения проведены на животных моделях [72]. Основными требованиями, предъявляемыми к возможному хелату, являются: доступ к определенным участкам головного мозга с избыточной концентрацией железа; дифференциальная специфичность с целью исключения влияния на «здоровые» структуры головного мозга [73]. С этой целью рассмотрены, но не допущены к клиническим исследованиям такие хелаты как дефероксамин, клиохинол, VK-28, M-30, а также растительные полифенолы (флавоноиды).

Среди всех хелатных соединений отдельного внимания заслуживает деферипрон, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и хелатировать свободные ионы железа в тканях мозга [73]. Основным показанием к применению деферипрона является перегрузка железом при переливании крови при β -талассемии. Его применение при данном заболевании приводит к снижению гемосидероза в сердце за счет выведения тканевого железа и передачи его внеклеточному трансферрину.

Ранее было проведено исследование по оценке эффективности терапии болезни Паркинсона с помощью деферипрона в относительно низкой дозе – 30 мг/кг/сутки перорально [74]. У пациентов с ранними стадиями было проведено пилотное исследование с отложенным стартом по оценке влияния деферипрона на течение заболевания. В течение 6 месяцев пациенты получали деферипрон или плацебо, в последующие 12 месяцев деферипрон получали обе группы. Результаты исследования показали снижение «сидероза» компактной части черной субстанции в группе, получавшей деферипрон с начала исследования. По сравнению с группой плацебо уровень сидероза оставался стабильным до завершения исследования (18-й месяц). Через 6 месяцев было отмечено улучшение клинической картины по данным унифицированной шкалы обследования БП (УШОБП) в группе раннего старта по сравнению с группой с отложенным стартом (21,6±8 и 24±6 баллов, соответственно). Более того, через 12 месяцев исследования у пациентов с ранним началом терапии деферипроном сохранялся относительно низкий балл по шкале УШОБП по сравнению с группой с отложенным стартом (21,3±8 и 22,8±6 баллов, соответственно), что показывает наличие модифицирующего эффекта применения деферипрона. Данные результаты были подтверждены недавно проведенным рандомизированным двойным слепым плацебо контролируемым исследованием [75], в котором было показано снижение уровня железа в зубчатом и хвостатом ядре, а также снижение показателей УШОБП и улучшение качества жизни пациентов с БП на фоне применения деферипрона. В обоих исследованиях было показано, что применение деферипрона имеет хороший профиль безопасности, несмотря на необходимость еженедельного контроля клинического анализа крови в течение 6 месяцев для исключения нейтропении, встречающейся у 1-3% получающих указанный препарат.

Данные многообещающие результаты в настоящее время привели к старту второй фазы европейского многоцентрового плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования, целью которого является оценка возможности снижения прогрессирования болезни Паркинсона с помощью введения деферипрона [<http://www.fairpark2.eu/>]. В исследование планируется включить 380 пациентов с вновь диагностированной БП, которые будут разделены на две группы: одна из них будет получать деферипрон в дозе 30 мг/кг/сутки, разделенные на 2 приема, другая – получать плацебо в течение 9 месяцев. С целью оценки возможного модифицирующего влияния деферипрона будет проводиться оценка моторных и немоторных симптомов БП с помощью УШОБП, а также их повседневной активности. Помимо клинической оценки будет проводиться МРТ с R2, QSM, транскраниальная сонография, а также однофотонная эмиссионная компьютерная томография с транспортером дофамина.

Таким образом, существуют веские основания полагать, что нарушение обмена железа в головном мозге может лежать в основе развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. Совершенствование методов нативной оценки накопления железа в головном мозге является важным направлением в развитии ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний, а также их прогрессирования. В случае успешного завершения исследований, посвященных оценке терапевтической возможности деферипрона при БП, арсенал противопаркинсонических лекарств пополнится принципиально новым препаратом, способным модифицировать течение заболевания.

Литература

1. Цветаева, Н.В. Основы регуляции обмена железа / Н.В. Цветаева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – №3. – С. 278 – 283.
2. Ward, R.J. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders / R.J. Ward, F.A. Zucca, J.H. Duyn, et al. // Lancet Neurol. – 2014. – №13(10). – P. 1045 – 1060.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

3. Lee, P. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes / P. Lee, H. Peng, T. Gelbart, E. Beutler // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2004. – №101. – P. 9263–9265.
4. Urrutia, P. P. Inflammation alters the expression of DMT1, FPN1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells / P. Urrutia, P. Aguirre, A. Esparza, et al. // *J Neurochem*. – 2013. – №126. – P. 541–549.
5. Farrall, A.J. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis / A.J. Farrall, J.M. Wardlaw // *Neurobiol Aging*. – 2009. – №30. – P. 337–352.
6. Killilea, D.W. Iron accumulation during cellular senescence / D.W. Killilea, S.L. Wong, H.S. Cahaya, et al. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2004. – №1019. – C 365–367.
7. Xu, J. Impaired iron status in aging research / J. Xu, Z. Jia, M.D. Knutson, et al. // *Int J Mol Sci*. – 2012. – №13. – P. 2368–2386.
8. Ramos, P. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes / P. Ramos, A. Santos, N.R. Pinto, et al. // *J Trace Elem Med Biol*. – 2014. – №28. – P.13–17.
9. House, E. Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the Medical Research Council's Cognitive Function and Ageing Study / E. House, M. Esiri, G. Forster, et al. // *Metallomics*. – 2012. №4. – P. 56–65.
10. Bilgic, B. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping / B. Bilgic, A. Pfefferbaum, T. Rohlfing // *Neuroimage*. – 2012. – №59. – P. 2625–35.
11. Zecca, L. L. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals / Zecca, C. Bellei, P. Costi, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – №105. – P. 17567–17572.
12. Block, M.L. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / M.L. Block, L. Zecca, J.S. Hong // *Nat Rev Neurosci*. – 2007. – №8. – P. 57–69.
13. Connor, J.R. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains / J.R. Connor, S.L. Menzies, S.M. St Martin, E.J. Mufson // *J Neurosci Res*. – 1990. – №27. – P. 595–611.
14. Crichton, R.R. Ward Metal based neurodegeneration: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. 2. / R.R. Crichton, R.J. Chichester // *J Wiley & Sons*. – 2014.
15. Melis, J.P. Oxidative DNA damage and nucleotide excision repair / J.P. Melis, H. van Steeg, M. Luijten // *Antioxid Redox Signal*. – 2013. – №18. – P. 2409–2419.
16. Kwok, J.B. Role of epigenetics in Alzheimer's and Parkinson's disease // *Epigenomics*. – 2010. – №2. – P. 671–682.
17. Perluigi, M. 4-Hydroxy-2-nonenal, a reactive product of lipid peroxidation, and neurodegenerative diseases: a toxic combination illuminated by redox proteomics studies / M. Perluigi, R. Coccia, D.A. Butterfield // *Antioxid Redox Signal*. – 2012. – №17. – P. 1590–1609.
18. Horowitz, M.P. Mitochondrial iron metabolism and its role in neurodegeneration / M.P. Horowitz, J.T. Greenamyre // *J Alzheimers Dis*. – 2010. – №20(suppl 2). – P. 551–568.
19. Paris, I. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus / I. Paris, P. Martinez-Alvarado, S. Córdenas, et al. // *Chem Res Toxicol*. – 2005. – №18. – P. 415–419.
20. Di Monte, D.A. Iron-mediated bioactivation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in glial cultures / D.A. Di Monte, H.M. Schipper, S. Hettis, J.W. Langston // *Glia*. – 1995. – №15. – P. 203–206.
21. Yamamoto, A. 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 / A. Yamamoto, R.W. Shin, K. Hasegawa, et al. // *J Neurochem*. – 2002. – №82. – P. 1137–1147.
22. Ott, M. Mitochondria, oxidative stress and cell death / Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. // *Apoptosis*. – 2007. – №12. – P. 913–922.
23. Dixon, S.J. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death / S.J. Dixon, K.M. Lemberg, M.R. Lamprecht, et al. // *Cell*. – 2012. – №149. – P. 1060–1072.
24. Hirsch, E.C. Iron and aluminum increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease: an X-ray microanalysis / E.C. Hirsch, J.P. Brandel, P. Galle, et al. // *J Neurochem*. – 1991. – №56. – P. 446–451.
25. Gruger, A. Does structural neuroimaging reveal a disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease? Implications from MRI and TCS studies / A. Gruger, D. Berg // *J Neural Transm*. – 2012. – №119. – P. 1523–1528.
26. Kortekaas, R. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo / R. Kortekaas, K.L. Leenders, J.C. van Oostrom, et al. // *Ann Neurol*. – 2005. – №57. – P. 176–79.
27. Conde, J.R. Microglia in the aging brain / J.R. Conde, W.J. Streit // *J Neuropathol Exp Neurol*. – 2006. – №65. – P. 199–203.
28. Faucheux, B.A. Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease / B.A. Faucheux, N. Nillesse, P. Damier, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1995. – №92. – P. 9603–9607.
29. Salazar, J. Divalent metal transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in animal models of Parkinson's disease / J. Salazar, N. Mena, S. Hunot, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – №105. – P. 18578–18583.
30. Mastroberardino, P.G. A novel transferrin/TfR2-mediated mitochondrial iron transport system is disrupted in Parkinson's disease. / P.G. Mastroberardino, E.K. Hoffman, M.P. Horowitz, et al. // *Neurobiol Dis*. – 2009. – №34. – P. 417–431.
31. Guerreiro, R.J. Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort / R.J. Guerreiro, J.M. Bras, I. Santana, et al. // *BMC Neurol*. – 2006. – №6. – P. 24.
32. Uversky, V.N. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure / V.N. Uversky, J. Li, A.L. Fink // *J Biol Chem*. – 2001. – №276. P. 44284–44296.
33. Connor, J.R. A quantitative analysis of iso-ferritins in select regions of aged, parkinsonian, and Alzheimer's diseased brains / J.R. Connor, B.S. Snyder, P. Arosio, D.A. Loeffler, P. LeWitt // *J Neurochem*. – 1995. – №65. – P. 717–724.
34. Castellani, R.J. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease / R.J. Castellani, S.L. Siedlak, G. Perry, M.A. Smith // *Acta Neuropathol*. – 2000. – №100. – P. 111–114.
35. Faucheux, B.A. 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 / B.A. Faucheux, M.E. Martin, C. Beaumont, et al. // *J Neurochem*. – 2002. – №83. – P. 320–330.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

36. Faucheux, B.A. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease / B.A. Faucheux, M.E. Martin, C. Beaumont, et al. // *J Neurochem.* – 2003. – №86. – P. 1142 – 1148.
37. Langston, J.W. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure / J.W. Langston, L.S. Forno, J. Tetrad // *Ann Neurol.* – 1999. – №46. – P. 598 – 605.
38. Zhang, W. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease / W. Zhang, K. Phillips, A.R. Wielgus, et al. // *Neurotox Res.* – 2011. – № 19. P. 63 – 72.
39. Lewis, M.M. Higher iron in the red nucleus marks Parkinson's dyskinesia / M.M. Lewis, G. Du, M. Kidacki, et al. // *Neurobiol Aging.* – 2013. – №34. – P. 1497 – 1503.
40. Yu, X. Decreased iron levels in the temporal cortex in postmortem human brains with Parkinson disease / X. Yu, T. Du, N. Song, et al. // *Neurology.* – 2013. – №80. – P. 492 – 495.
41. Olivieri, S. Ceruloplasmin oxidation, a feature of Parkinson's disease CSF, inhibits ferroxidase activity and promotes cellular iron retention / S. Olivieri, A. Conti, S. Iannaccone, et al. // *J Neurosci.* – 2011. – № 31. – P. 18568 – 18577.
42. Boll, M.C. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease / M.C. Boll, J. Sotelo, E. Otero, et al. // *Neurosci Lett.* 1999; 265:155–58.
43. Hochstrasser, H. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease / H. Hochstrasser, P. Bauer, U. Walter, et al. // *Neurology.* – 2004. – №63. – P. 1912 – 1917.
44. Song, N. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease / N. Song, J. Wang, H. Jiang, J. Xie // *Free Radic Biol Med.* – 2010. – №48. – P. 332 – 341.
45. Miyake, Y. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan / Y. Miyake, K. Tanaka, W. Fukushima, et al. // *J Neurol Sci.* – 2011. – №306. – P. 98 – 102.
46. Levenson, C.W. Role of dietary iron restriction in a mouse model of Parkinson's disease / C.W. Levenson, R.G. Cutler, B. Ladenheim, et al. // *Exp Neurol.* – 2004. – №190. – P. 506 – 514.
47. Cho, Z.H. Direct visualization of Parkinson's disease by in vivo human brain imaging using 7.0T magnetic resonance imaging / Z.H. Cho, S.H. Oh, J.M. Kim, et al. // *Mov Disord.* – 2011. – №26. – P. 713 – 718.
48. Martin, W.R. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status / W.R. Martin, M. Wieler, M. Gee // *Neurology.* – 2008. – №70. – P. 1411 – 1417.
49. Boelmans, K. Brain iron deposition fingerprints in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy / K. Boelmans, B. Holst, M. Hackius, et al. // *Mov Disord.* – 2012. – №27. – P. 421 – 427.
50. Sulzer, D. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease / D. Sulzer, C. Cassidy, G. Horga // *NPJ Parkinsons Dis.* – 2018. – №4. – P.11.
51. Tang, M.Y. GRE T2* – weighted MRI: principles and clinical applications / M.Y. Tang, T.W. Chen, X.M. Zhang et al. // *Biomed Res Int.* – 2014. – № 312142.
52. Shams, S. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study / S. Shams, J. Martola, L. Cavallin, et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2015. – №36(6). – P. 1089-1095.
53. Ni, W. Comparison of R2* measurement methods in the normal brain at 3 Tesla / W. Ni, T. Christen, Z. Zun, G. Zaharchuk, et al. // *Magn Reson Med.* – 2015. – №73(3). – P. 1228 – 1236.
54. Liu, C. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain / C. Liu, W. Li, K.A. Tong, et al. // *Magn Reson Imaging.* – 2015. – №42(1). – P. 23-41.
55. Wang, R.R. Stability of R2* and quantitative susceptibility mapping of the brain tissue in a large scale multi-center study / Wang, G. Xie, M. Zhai, et al. // *Sci Rep.* – 2017. – № 7:45261
56. Bouwmans, A.E. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes / A.E. Bouwmans, A.M. Vlaar, K. Srulijes, et al. // *Int Rev Neurobiol.* – 2010. – №90. – P.121 – 146.
57. Zecca, L. In vivo detection of iron and Neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage / L. Zecca, D. Berg, T. Arzberger, et al. // *Mov Disord.* – 2005. – № 20. – P. 1278 – 1285.
58. Roberts, B.R. The role of metallobiology and amyloid- β peptides in Alzheimer's disease / B.R. Roberts, T.M. Ryan, A.I. Bush, et al. // *J Neurochem.* – 2012. – №120(suppl 1). – P. 149 – 166.
59. Sayre, L.M. In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: a central role for bound transition metals / L.M. Sayre, G. Perry, P.L. Harris, et al. // *J Neurochem.* – 2000. – № 74. – P. 270 – 279.
60. Perry, G. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? / G. Perry, A. Nunomura, K. Hirai, et al. // *Free Radic Biol Med.* – 2002. – №33. – P. 1475 – 1479.
61. Altamura, S. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis / S. Altamura, M.U. Muckenthaler // *J Alzheimers Dis.* – 2009. – №16. – P. 879 – 895.
62. Guillemot, J. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin / J. Guillemot, M. Canuel, R. Essalmani, et al. // *Hepatology.* – 2013. – №57. – P. 2514 – 2524.
63. Rogers, J.T. An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript / J.T. Rogers, J.D. Randall, C.M. Cahill, et al. // *J Biol Chem.* – 2002. – № 277. – P. 45518 – 45528.
64. Lei, P. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export / P. Lei, S. Ayton, D.I. Finkelstein, et al. // *Nat Med.* – 2012. – №18. – P. 291 – 295.
65. Sparacia, G. Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging in Alzheimer's disease patients: A neuroimaging biomarker of the disease / G. Sparacia, F. Agnello, G. La Tona, et al. // *Neuroradiol J.* – 2017. – №30(4). – P. 330 – 335.
66. Ayton, S. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline / Ayton S., Fazlollahi A., Bourgeat P // *Brain.* – 2017. – №140(8). – P. 2112 – 2119.
67. Ropele, S. MRI assessment of iron deposition in multiple sclerosis / S. Ropele, W. de Graaf, M. Khalil, et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2011. – №34. – P.13 – 21.
68. Lassmann, H. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis / H. Lassmann, J. van Horssen, D. Mahad // *Nat Rev Neurol.* – 2012. – №8. P. 647 – 656.

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

69. Williams, R. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. R. Williams, C. L. Buchheit, N.E. Berman, et al. // *J Neurochem.* – 2012. – №120. – P. 7 – 25.
70. Yao, B. Chronic multiple sclerosis lesions: characterization with high-field-strength MR imaging / B. Yao, F. Bagnato, E. Matsuura, et al. // *Radiology.* – 2012. – № 262. – P. 206 – 215.
71. Mehindate, K. Proinflammatory cytokines promote glial heme oxygenase-1 expression and mitochondrial iron deposition: implications for multiple sclerosis / K. Mehindate, D.J. Sahlas, D. Frankel, et al. // *J Neurochem.* – 2001. – №77. – P. 1386 – 1395.
72. Moreau, C. Iron as a therapeutic target for Parkinson's disease / C. Moreau, J.A. Duce, O. Rascol, et al. // *Mov Disord.* – 2018. – №33(4). – P. 568 – 574.
73. Cabantchik, Z.I. Regional siderosis: a new challenge for iron chelation therapy / Z.I. Cabantchik, A. Munnich, M.B. Youdim, D. Devos // *Front Pharmacol.* – 2013. – № 4. – P. 167.
74. Devos, D. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease / D. Devos, C. Moreau, J.C. Devedjian, et al. // *Antioxid Redox. – Signal* 2014. – №21. – P. 195-210.
75. Martin-Bastida, A. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease / A. Martin-Bastida, R. Ward, R. Newbould, et al. // *Sci Rep.* – 2017. – №7. – P. 1398.

DOI 10.32863/1682-7392-2018-3-63-68-77