

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

## МЕТАЛЛО-ЛИГАНДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ОБЗОР)

Л.Л. Клименко<sup>1</sup>, А.В. Скальный<sup>2</sup>, А.А. Турна<sup>3</sup>, А.И. Деев<sup>1</sup>,  
М.Н. Буданова<sup>1</sup>, И.С. Баскаков<sup>1</sup>, Е.А. Никонорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

<sup>2</sup> АНО Центр биотической медицины, Москва

<sup>3</sup> Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва

**РЕЗЮМЕ.** Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется нарушением синаптической передачи, потерей нейронов, отложением белка  $\beta$ -амилоида в структурах головного мозга, ответственных за память и сознание. Снижение потребления глюкозы, эксайтотоксичность глутамата, лактоацидоз и окислительный стресс, уменьшение продукции АТФ – все эти биохимические реакции приводят к снижению энергетического метаболизма мозга. Повышенный уровень окислительного стресса в мозге больных БА связан с повышенным содержанием в нем железа и меди, которые стимулируют образование свободных радикалов.

Высокая биологическая активность микроэлементов (МЭ) связана с их участием в качестве структурных единиц в молекулах металлоферментных систем. Цинк является металлом, который имеет решающее значение для формирования синаптической передачи, он вовлечен в этиопатогенез БА. Медь – кофактор антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы Cu-Zn СОД. Нарушение гомеостаза меди приводит к БА. Концентрация меди и марганца у пациентов с БА достоверно выше, чем в контрольной группе. Селен – микроэлемент-антиоксидант, который является важным регулятором функций мозга. При окислительном стрессе, сопровождающем развитие БА, истощение Se с последующим снижением активности Se-зависимых ферментов является важным фактором этиопатогенеза. Физиологическое поступление селена признано защитным фактором в борьбе с нейродегенерацией. При БА происходит изменение трансмембранного транспорта магния. Дефицит цитозольного магния в нейронах является наиболее ранним маркером апоптоза нервных клеток при БА.

Весь биохимический комплекс изменений, происходящий в ткани мозга при БА, приводит к угнетению его энергетического метаболизма, что коррелирует с ранним когнитивным неблагополучием. Локальный мозговой кровоток в ассоциативных областях у больных БА снижен; в связи со снижением аэробного окисления и увеличением гликолиза продукция лактата повышена. Функциональные методы визуализации играют важную роль в изучении энергетического метаболизма мозга путем мониторинга изменений кровотока и энергетического метаболизма при БА. Применение репрезентативных биомаркеров, таких как показатели металло-лигандного гомеостаза и энергетического метаболизма мозга, позволяет превентивно оценивать состояние мозга и предотвращать развитие нейродегенеративной патологии задолго до первых клинических проявлений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Альцгеймера, биомаркеры,  $\beta$ -амилоид, металло-лигандный гомеостаз, макроэлементы, микроэлементы.

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера, описанная в 1907 г. Алоисом Альцгеймером, в настоящее время представляет самую частую причину (до 80%) деменций в пожилом и старческом возрасте. В экономически развитых странах частота болезни Альцгеймера в возрасте до 60 лет составляет 1%, а после 60 лет удваивается через каждые 5 лет, достигая 32% в возрасте 85 лет, преобладая у женщин. В настоя-

щее время болезнью Альцгеймера страдают более 35 млн человек во всем мире, что ложится тяжелым социально-экономическим и психологическим грузом на общество. К 2050 г. предполагается четырехкратное увеличение числа заболеваний болезнью Альцгеймера (Smith et al., 2007).

Болезнь Альцгеймера характеризуется нарушением синаптической передачи, потерей нейронов, отложением белка  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ) в

\* Адрес для переписки:

Клименко Людмила Леонидовна  
E-mail: klimenkoll@mail.ru

структурах головного мозга, ответственных за память и сознание.

Снижение потребления глюкозы, эксайтотоксичность глутамата, лактоацидоз и окислительный стресс, уменьшение продукции АТФ – все эти биохимические реакции приводят к снижению энергетического метаболизма мозга. В связи с тем, что болезнь Альцгеймера – сложная, многофакторная болезнь со многими ведущими механизмами, исследование ее этиопатогенеза требует комплексного подхода, основанного на принципах системного анализа (Fu et al., 2015; Thomas et al., 2015).

Причина гибели нейронов при неврологических расстройствах является многофакторной. Основопологающий фактор в неврологических расстройствах – увеличение окислительного стресса, обусловленного тем, что белковые боковые цепи модифицируются либо непосредственно реактивными формами кислорода или азота, либо косвенно, продуктами перекисного окисления липидов.

Повышенный уровень окислительного стресса в мозге больных болезнью Альцгеймера связан с повышенным содержанием в мозге железа и меди, которые стимулируют образование свободных радикалов (например, гидроксильные радикалы посредством реакции Фентона); при этом увеличивается окисление белка и ДНК в мозге, усиливается перекисное окисление липидов, снижается уровень цитохром-оксидазы и конечных продуктов гликирования. Комбинации антиоксидантов могут оказывать нейропротекторное действие и уменьшить риск болезни Альцгеймера или замедлить его прогрессирование. Таким образом, становится очевидной роль окислительно-восстановительных металлов железа, меди и цинка в окислительном стрессе, связанном с этиологией болезни Альцгеймера. При терапии этого заболевания особое внимание необходимо уделять металлоиндуцированному образованию свободных радикалов и защитной роли антиоксидантов (Smith et al.; 2007, Jomova et al., 2010).

Диагностика нейродегенеративных заболеваний на ранних этапах, использование биомаркеров и современных лекарственных средств позволяет влиять на прогноз течения болезни, существенно улучшить качество жизни больных.

Таким образом, идентификация патологических механизмов, лежащих в основе болезни Альцгеймера, приводит к открытию потенциальных диагностических биомаркеров, объединенных принципами системной биологии (Van Dijk et al., 2015).

Дорожная карта этого исследования включает анализ метаболизма макро- и микроэлементов, антиоксидантов, аминокислот и нуклеотидов, го-

меостаза липидов, нейроспецифических белков и церебрального энергетического метаболизма.

### **МЕТАЛЛО-ЛИГАНДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Высокая биологическая активность микроэлементов связана с их участием в качестве структурных единиц в молекулах металлоферментных систем. Микроэлементы – уникальная группа химических элементов, существующих в диапазоне ионных концентраций  $10^{-8}$ – $10^{-10}$  моль/л и входящих в состав подавляющего большинства кофакторов ферментов, факторов транскрипции и ДНК-обслуживающего аппарата. При различных патологических процессах в нервной системе изменяется обмен металлов. При дефиците меди в препаратах синапсом мозга существенно повышается связывание ГАМК мускариновыми рецепторами и снижается связывание бензодиазепаина. Нейрональная память, реализующаяся через потенциалзависимый тип N-метил-D-аспартат-чувствительных рецепторов, регулируется магнием. В устье ионного канала рецепторов к глутамату расположен участок для связывания цинка и селена. В организме микроэлементы находятся преимущественно в виде координационных соединений. Их образование или распад может приводить к нарушению металло-лигандного гомеостаза и развитию патологических процессов; нарушение обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Микроэлементный баланс оказывает воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику нейропротекторов, имеет самостоятельное нейропротекторное действие (Скальный, Рудаков, 2004; Кудрин, Громова, 2006).

Макро- и микроэлементы — неотъемлемая часть нейротрофической системы мозга, они имеют ключевое значение на всех этапах развития нейродегенеративных процессов. Модуляция микроэлементного гомеостаза является одним из существенных компонентов нейропротекторного эффекта. В современных исследованиях достаточно хорошо изучены роль и механизм действия отдельных макро- и микроэлементов при нейрофизиологических процессах, их распределение в различных структурах центральной нервной системы (ЦНС). Актуальными остаются исследования онтогенетических особенностей метаболизма металлов в ткани мозга на уровне нейронов и астроглиальных клеток, играющих ключевую роль в этиопатогенезе нейродегенеративных процессов. В связи с тем, что микроэлементы являются компонентом нейротрофической системы мозга, они могут служить маркерами

сохранности мозговой ткани и задолго до клинического проявления сигнализировать о нарастающей неоптимальности в работе ЦНС. Нарушение обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе болезни Альцгеймера.

Мозг является весьма активным окислительным органом, потребляющим 20% кислорода в организме, несмотря на то, что составляет лишь 2% от общей массы тела. При нормальном старении в мозге накапливаются ионы металлов: железа, цинка и меди. Следовательно, мозг богат антиоксидантами, необходимыми для контроля и предотвращения образования активных форм кислорода (АФК), генерируемых с помощью окислительно-восстановительной активности ионов металлов и активации молекулярного кислорода. Бета-амилоид может эффективно генерировать активные формы кислорода в присутствии меди и железа в пробирке. Растворимые пулы  $\beta$ -амилоида являются детерминантом тяжести нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера. В связи с этим эффективны терапевтические стратегии, использующие металлические энтеросорбенты, ориентированные на окислительные процессы при болезни Альцгеймера (Smith et al., 2007).

### МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**ЦИНК** является металлом, который имеет решающее значение для формирования синаптической передачи, поскольку присутствует в пресинаптических пузырьках. На клеточном уровне цинк является модулятором синаптической активности нейронов и пластичности мозга. Цинк вовлечен в широкий диапазон неврологических расстройств, включая нарушения развития головного мозга и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и др. Понимание механизмов, которые управляют гомеостазом цинка в мозге, имеет решающее значение для развития профилактических и лечебных стратегий для нейродегенеративных процессов.

Цинк защищает эндотелий сосудов при ишемии мозга, однако цинк, содержащийся в нейронах, является стимулятором апоптоза (Agas et al., 2009; Pivovarova et al., 2014). Концентрация цинка в волосах и сыворотке крови при болезни Альцгеймера достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у здоровых пациентов. Благодаря тому, что концентрация микроэлементов в волосах более стабильна, чем в сыворотке, микроэлементный анализ концентрации в волосах является более репрезентативным.

Известно, что амилоидная гипотеза является основной в понимании этиопатогенеза болезни Альцгеймера. Ионы цинка играют центральную роль в молекулярных событиях, являющихся ключом к структурному переходу  $\beta$ -амилоида из физиологически нормального состояния мономера к нейротоксическому олигомеру, который накапливается в виде нерастворимых внеклеточных патологических агрегатов (амилоидных бляшек) в тканях мозга. Таким образом, ионы цинка играют ключевую роль в процессе агрегации  $\beta$ -амилоида – пептида, тесно связанного с патогенезом болезни Альцгеймера. С применением комплекса методов ЯМР и метода флуоресценции, доказано, что  $Zn^{2+}$  модулирует процесс агрегации олигомеров.

Итак, накопление  $\beta$ -амилоида является потенциальным биомаркером ранней диагностики болезни Альцгеймера. При этом цинкзависимая димеризация и олигомеризация  $\beta$ -амилоида может быть использованы в качестве мишени при поиске средства для лечения (Abelein et al., 2015; Kozin, Makarov, 2015; Kulikova et al., 2015; Prakash et al., 2015).

**МЕДЬ** является кофактором антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы: Cu-Zn СОД (Azizova et al., 2013). Ионы меди незаменимы для жизни, и сохранение жесткого контроля над гомеостазом ионов меди в организме является необходимым условием для поддержания здоровья. Нарушение гомеостаза меди приводит к широкому диапазону нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и губчатой энцефалопатии (прионные болезни). Понимание механизма патологических процессов, связанных с дисбалансом меди, может открыть путь к инновации в лечении этих заболеваний.

Ионы металлов меди, цинка и железа участвуют в двух ключевых процессах при болезни Альцгеймера: 1) в агрегации пептида  $\beta$ -амилоида; 2) в продукции АФК. Существуют убедительные доказательства того, что медь и цинк связываются непосредственно с  $\beta$ -амилоидом. Образование Cu/Zn- $A\beta$  комплексов является aberrантным, поскольку они были обнаружены только при болезни Альцгеймера, но не у здоровых людей. Кроме того, механизм производства АФК комплексом Cu- $A\beta$  определяет причину высокой нейротоксичности  $\beta$ -олигомеров: медь и цинк связываются с бета-амилоидом только при болезни Альцгеймера и запускают реакции окислительного стресса (Faller, 2009).

Концентрация меди и марганца у пациентов с болезнью Альцгеймера достоверно выше, чем в

контрольной группе, что также является дополнительным подтверждением высокой окислительной активности этих элементов. Накопление редокс-активной меди опосредует агрегацию  $\beta$ -амилоидного  $\beta$ -пептида и приводит к окислительному повреждению головного мозга. Исследования авторов свидетельствуют, что при болезни Альцгеймера нейротоксичными являются комплексы  $A\beta_{40}$ -Cu но не  $A\beta_{16}$ -Cu, как предполагалось ранее (Koç et al., 2015).

Химические модификации в металлосвязывающем домене играют критическую роль в формировании нейротоксических олигомеров, зависящих от цинка и меди и индуцирующих развитие церебрального амилоидоза и других патологических процессов, характерных для болезни Альцгеймера. Полученные результаты позволяют использовать формы  $\beta$ -амилоида в качестве потенциальных биомаркеров ранней диагностики болезни Альцгеймера (Lu et al., 2015).

Одним из факторов этиопатогенеза болезни Альцгеймера является взаимодействие металлов меди, цинка, железа с неупорядоченной структурой  $\beta$ -амилоида. *Beta*-амилоид агрегирует в металлчески обогащенные амилоидные бляшки; именно наличие меди и цинка определяют процесс агрегации – отличительную черту болезни Альцгеймера. Отсутствие у  $\beta$ -амилоида третичной (3D) структуры является основанием для повышенного связывания участков белка с Cu/Zn. Сродство неупорядоченной структуры  $\beta$ -амилоида к меди и цинку является слабым, и поэтому координация металлов с белком очень динамична: обменные процессы метаболизма с участием меди и цинка занимают миллисекунды и меньше. Из-за низкого сродства металлов с  $\beta$ -амилоидом, в отличие от упорядоченных металлопротеинов, это связывание происходит в нейронах и в синапсах, нарушая их регуляцию. Динамика связывания металлов с неструктурированными белками является ключевым параметром для понимания этого взаимодействия и его потенциальной биологической роли (Faller et al., 2014).

Таким образом, концентрация меди в сыворотке пациентов с болезнью Альцгеймера достоверно ( $p < 0,005$ ) выше, чем в контрольной группе здоровых. Накопление редокс-активной меди приводит к агрегации  $\beta$ -амилоидного пептида и повреждению мозга из-за окислительного стресса при болезни Альцгеймера (Margaglione et al., 1995; Im et al., 2012; Verwilt et al., 2015).

Установлено, что агрегация  $\beta$ -амилоида путем самосборки является центральным событием в этиопатогенезе болезни Альцгеймера. Модулируют процесс агрегации металлы, в основном

медь и цинк. Влияние меди и цинка на процесс агрегации подчиняется общим принципам: цинк и медь при высоких концентрациях (в микромолях) имеют тенденцию к переформированию аморфных остатков в более упорядоченные. Ионы металлов влияют на кинетику скоплений  $\beta$ -амилоида, т.е. на концентрацию или типы агрегации образующихся интермедиатов, причем наиболее значительное влияние происходит на фазе их зарождения (Faller et al., 2013).

Цинк (II) и медь (II) ингибируют фибриллизацию  $\beta$ -амилоида и инициируют образование безфибриллярных  $\beta$ -агрегатов, при этом тормозящее действие Zn (II) в концентрации 1,8 мкмоль/л в три раза сильнее, чем у Cu (II). Энтеросорбенты со средним и высоким сродством к металлам, включая металлотионеины, могут предотвратить  $\beta$ -амилоидную агрегацию, индуцированную металлами. В связи с этим фактом металл-хелатирующая терапия может быть эффективной при лечении болезни Альцгеймера (Tōugu et al., 2009).

**ЖЕЛЕЗО.** Как недостаток, так и избыток железа в нервной ткани приводит к усилению прооксидантных процессов. Сниженный уровень железа и его повышенный уровень – предикторы усиления процессов свободнорадикального окисления в мозге (Schipper, Song, 2015). Дефицит железа вызывает нарушение продукции нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина), миелина, приводит к развитию энергетического кризиса и сочетается с повышенным риском нейродегенеративных заболеваний. При прогрессировании болезни Альцгеймера происходит нарушение регуляции железа в ткани мозга. Снижение концентрации железа в сыворотке при болезни Альцгеймера связано с насыщением трансферрина, а также с апластической идиопатической анемией, характерной для дегенеративного процесса (Mehta et al., 2012; Nare et al., 2015).

Трехвалентные ионы алюминия и железа приводят в процессе агрегации к образованию кольцевых протофибрилл и фибриллярных олигомеров. В противоположность этому, двухвалентные ионы цинка и меди полностью предотвращают образование растворимых фибриллярных агрегатов. Различные комплексы  $\beta$ -амилоида с металлами образуют «структурированные» агрегаты с высокой нейротоксичностью (Bolognin et al., 2011).

**СЕЛЕН.** Достижением молекулярной биологии является установление признания селена и селенсодержащих ферментов в качестве модуляторов функции мозга. Известно, что одним из патологических механизмов возникновения нейро-

дегенеративных заболеваний мозга является окислительный стресс. В то же время глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы являются селензависимыми ферментами, участвующими в антиоксидантной защите и внутриклеточной редокс-регуляции и модуляции. Генетическая инактивация клеточных глутатионовых ферментов повышает чувствительность к нейротоксинам при нейродегенеративных процессах. Наоборот, увеличение активности глутатионовых ферментов приводит к положительным результатам.

Таким образом, очевидно, что селен защищает нейроны от гипоксического повреждения за счет уменьшения окислительного стресса, восстановления функциональной деятельности митохондрий и стимуляции митохондриального биогенеза (Bolognin et al., 2011; Клименко и др., 2015; Klimenko et al., 2015).

Итак, селен ( $^{34}\text{Se}$ ) – это микроэлемент-антиоксидант, который является важным регулятором функций мозга. Эти свойства селена обусловлены его способностью к включению в состав селенопротеинов. В составе мозга содержатся несколько селенопротеинов (глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, селенпротеин Р), принимающих активное участие в антиоксидантной защите. При этом центральным внутриклеточным антиоксидантом является селенсодержащая глутатионпероксидаза. При окислительном стрессе, сопровождающем развитие нейродегенеративного процесса, истощение селена с последующим снижением активности Se-зависимых ферментов является важным фактором этиопатогенеза болезни Альцгеймера. Снижение продукции АТФ, происходящее при митохондриальной дисфункции, провоцируется недостатком кислорода. Именно селен поддерживает биогенез митохондрий и предохраняет митохондрии от окислительных повреждений.

Физиологическое поступление селена признано защитным фактором в борьбе с нейродегенерацией. Ионы селена активируют окислительно-восстановительные ферменты митохондрий и микросом, глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу, цитохром P<sub>450</sub>, участвуют в синтезе гликогена, АТФ, в передаче электронов от гемоглобина к кислороду, поддерживают обмен цистеина, потенцируют работу  $\alpha$ -токоферола, являются антидотом против тяжелых металлов в мозге (ртути, серебра, кадмия, в меньшей степени – свинца, никеля).

Недостаточный уровень селена в мозге приводит к нарушению функции и структуры нейронов, следствием которого является апоптоз и гибель нейронов. Поскольку селен входит в состав глутатионпероксидазы (Se-GPX) – основно-

го мембранного антиоксидательного фермента, сниженная ферментативная активность Se-GPX – ранний маркер неблагополучия в обеспеченности мозга селеном и предвестник нейродегенеративного процесса.

В связи с тем, что отличительным признаком болезни Альцгеймера является окислительное повреждение нейронов, приводящее к их гибели, применение селенсодержащего полисахарида оказывается эффективным в связи с антиоксидантным и нейропротекторным действием последнего. Его направленное действие несет функцию защиты нейронов от окислительного стресса и апоптоза.

Таким образом, селен может быть потенциальным терапевтическим агентом для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний (Klimenko et al., 2015). Снижение концентрации селена при болезни Альцгеймера свидетельствует о высоком окислительном стрессе, лежащем в основе этиопатогенеза нейродегенерации (Koç et al., 2015).

В экспериментальном исследовании эффекта действия селена на хлорид алюминия ( $\text{AlCl}_3$ ), индуцирующего болезнь Альцгеймера, было показано, что хроническое введение  $\text{AlCl}_3$  значительно увеличило в мозге крыс перекисное окисление липидов, снизило уровень ацетилхолинэстеразы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, а применение селена снизило перекисное окисление липидов и улучшило биохимические показатели. Исследование подтверждает тезис, что селен помогает в борьбе с окислительным стрессом, полученным путем накопления  $\text{AlCl}_3$  в головном мозге, и помогает в профилактике заболеваний болезнью Альцгеймера (Lakshmi et al., 2015).

**МАГНИЙ.** Расстройства высшей нервной деятельности при болезни Альцгеймера сопровождаются не только нарушениями энергетического обмена (интенсивности дыхания, гликолиза, окислительного фосфорилирования), но и изменениями трансмембранного транспорта ионов, прежде всего магния. Дефицит цитозольного магния в нейронах является наиболее ранним маркером апоптоза нервных клеток при болезни Альцгеймера (Chien et al., 1999). Нейропротекторные свойства нейромедиаторной кислоты глицина активируются магнием. Ионы магния участвуют в работе глутаматных и NMDA-рецепторов: при дефиците магния эти рецепторы возбуждаются, что ассоциируется с процессами нейродегенерации (Villmann et al., 1999). Потеря синапсов является одним из основных патологических признаков, связанных с болезнью Альцгеймера и лежащих в основе нарушения памяти.

Ион магния является критическим фактором в модуляции плотности/пластичности синапсов. Повышение концентрации магния в мозге может улучшить когнитивный дефицит у мышей линии APP<sup>swE</sup>/PS1<sup>dE9</sup> – трансгенной мышшиной модели болезни Альцгеймера. Лечение магнием снижает концентрацию  $\beta$ -амилоида, предотвращает потерю синапсов и снижение памяти у трансгенных мышей. Поразительно, что лечение магнием было эффективно даже в терминальной стадии патологического прогрессирования болезни Альцгеймера. Результаты, полученные на мышшиной модели болезни Альцгеймера, свидетельствуют о том, что повышение концентрации магния в мозге оказывает существенное синаптопротективное действие, и, следовательно, может иметь терапевтический потенциал для лечения этого заболевания у человека (Li et al., 2013).

Итак, при рассмотрении болезни Альцгеймера с позиций дизрегуляторной патологии, становится очевидным, что дисбаланс между утилизацией кислорода и глюкозы приводит к росту АФК – окислительному стрессу – причине дегенерации нейронов. В этой связи особое значение принадлежит системе антиоксидантных селенсодержащих глутатионовых ферментов, истощение которых ассоциируется с болезнью Паркинсона или болезнью Альцгеймера (Frölich et al., 2015).

#### МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Концентрацию макро- и микроэлементов определяют методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргоновой плазмой на атомно-эмиссионном спектрометре Optima 2000 DV («Perkin Elmer», США) и методом масс-спектрометрии (Скальный, Рудаков, 2004; Кудрин, Громова, 2006).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с изложенными фактами становится очевидной роль металлорганического гомеостаза в этиопатогенезе нейродегенерации при болезни Альцгеймера. Именно микроэлементы, их агрегация с бета-амилоидом является ключевым событием, запускающим патогенный каскад заболевания, превращая  $\beta$ -амилоид в нейротоксичные димеры и олигомеры, а затем – в амилоидные бляшки.

Таким образом, регуляция металлорганического гомеостаза является мишенью терапевтического воздействия, а элементный статус организма – репрезентативным биомаркером нейродегенеративного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Азизова О.А., Соловьева Э.Ю., Асейчев А.В., Баранова О.А., Бекман Э.М., Карнеев А.Н., Миронова О.М., Маневский А.П., Иванокон А.Н., Федин А.И., Сергиенко В.И. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013. Т.113. № 9(2). С. 21–27.

(Azizova O.A., Solov'eva E.Y., Aseichev A.V., Baranova O.A., Bekman E.M., Karneev A.N., Mironova O.M., Manevsky A.P., Ivanokov A.N., Fedin A.I., Sergienko V.I. [The association between oxidative stress markers and clinical course of chronic cerebral ischemia]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2013, 113(9 Pt 2): 21–27 [In Russ.]).

Клименко Л.Л., Скальный А.В., Турна А.А., Деев А.И., Баскаков И.С., Буданова М.Н., Сенько О.В., Кузнецова А.В., Савостина М.С., Мазилина А.Н. Нейропротекторная роль селена при ишемических заболеваниях мозга в позднем возрасте. Клиническая геронтология. 2015. № 11–12. С. 88–89.

(Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Deev A.I., Baskakov I.S., Budanova M.N., Senko O.V., Kuznetsova A.V., Savostina M.S., Mazilina A.N. [Neuroprotective role of selenium in ischemic brain diseases in later life]. Klinicheskaya gerontologiya. 2015, 11–12: 88–89 [In Russ.]).

Козин С.А., Макаров А.А. Новые биомаркеры и лекарственные мишени для диагностики и терапии болезни Альцгеймера (молекулярные детерминанты цинкзависимой олигомеризации  $\beta$ -амилоида). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т.115. № 1. С. 5–9.

(Kozin S.A., Makarov A.A. [New biomarkers and drug targets for diagnosis and therapy of Alzheimer's disease (molecular determinants of zinc-dependent oligomerization of  $\beta$ -amyloid)]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2015, 115(1): 5–9 [In Russ.]).

Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.

(Kudrin A.V., Gromova O.A. [Trace elements in neurology]. Moscow, 2006 [In Russ.]).

Куликова А.А., Макаров А.А., Козин С.А. Роль ионов цинка и структурного полиморфизма  $\beta$ -амилоида в инициации болезни Альцгеймера. Молекулярная биология. 2015. Т.49. № 2. С. 249–263.

(Kulikova A.A., Makarov A.A., Kozin S.A. [The role of zinc ions and structural polymorphism of  $\beta$ -amyloid in the Alzheimer's disease initiation]. Mol Biol (Mosk). 2015, 49(2): 249–263 [In Russ.]).

Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. 272 с.

(Skalny A.V., Rudakov I.A. [Bioelements in medicine]. Moscow, 2004 [In Russ.]).

Abelein A., Gräslund A., Danielsson J. Zinc as chaperone-mimicking agent for retardation of amyloid  $\beta$  peptide fibril formation. Proc Natl Acad Sci USA. 2015, 112(17): 5407–5412.

Aras M.A., Hara H., Hartnett K.A., Kandler K., Aizenman E. Protein kinase C regulation of neuronal zinc signaling mediates survival during preconditioning. J Neurochem. 2009, 110(1): 106–117.

- Bolognin S., Messori L., Drago D., Gabbiani C., Cendron L., Zatta P. Aluminum, copper, iron and zinc differentially alter amyloid-A $\beta$  (1-42) aggregation and toxicity. *Int J Biochem Cell Biol.* 201, 43(6): 877–885.
- Chien M.M., Zahradka K.E., Newell M.K., Freed J.H. Fas-induced B cell apoptosis requires an increase in free cytosolic magnesium as an early event. *Biol Chem.* 1999, 274(11): 7059–7066.
- Faller P., Hureau C., Berthoumieu O. Role of metal ions in the self-assembly of the Alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide. *Inorg Chem.* 2013, 52(21):12193–12206.
- Faller P., Hureau C., La Penna G. Metal ions and intrinsically disordered proteins and peptides: from Cu/Zn amyloid- $\beta$  to general principles. *Acc Chem Res.* 2014, 47(8): 2252–2259.
- Faller P. Copper and zinc binding to amyloid-beta: coordination, dynamics, aggregation, reactivity and metal-ion transfer. *Chembiochem.* 2009, 10(18): 2837–2845.
- Frölich L., Müller W.E., Riederer P. Editorial: Siegfried Hoyer's concept of Alzheimer pathophysiology. *J Neural Transm (Vienna).* 2015, 122(4): 495–497.
- Fu W., Shi D., Westaway D., Jhamandas J.H. Bioenergetic mechanisms in astrocytes may contribute to amyloid plaque deposition and toxicity. *J Biol Chem.* 2015, 290(20): 12504–12513.
- Hare D.J., Doecke J.D., Faux N.G., Rembach A., Volitakis I., Fowler C.J., Grimm R., Doble P.A., Cherny R.A., Masters C.L., Bush A.I., Roberts B.R. Decreased plasma iron in Alzheimer's disease is due to transferrin desaturation. *ACS Chem Neurosci.* 2015, 6(3): 398–402.
- Im D.S., Jeon J.W., Lee J.S., Won S.J., Cho S.I., Lee Y.B., Gwag B.J. Role of the NMDA receptor and iron on free radical production and brain damage following transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2012, 1455: 114–123.
- Jomova K., Vondrakova D., Lawson M., Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem.* 2010, 345(1-2): 91–104.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Deev A.I., Kuznecova A.V., Senko O.V., Baskakov I.S., Budanova M.N., Savostina M.S., Mazilina A.N. The role of selenium in the multivariate ethiopathogenesis of ischemic stroke. Selenium: Biology, clinical and preventive medicine, nutrition. *The International Selenium Seminar 2015. Yaroslavl, 2015, 42.*
- Koç E.R., İlhan A., Zübeyde Aytürk, Acar B., Gürler M., Altuntaş A., Karapirli M., Bodur A.S. A comparison of hair and serum trace elements in patients with Alzheimer disease and healthy participants. *Turk J Med Sci.* 2015, 45(5): 1034–1039.
- Lakshmi B.V., Sudhakar M., Prakash K.S. Protective effect of selenium against aluminum chloride-induced Alzheimer's disease: behavioral and biochemical alterations in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2015, 165(1):67–74.
- Li W., Yu J., Liu Y., Huang X., Abumaria N., Zhu Y., Huang X., Xiong W., Ren C., Liu X.G., Chui D., Liu G. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model. *J Neurosci.* 2013, 33(19): 8423–8441.
- Lu N., Li J., Gao Z. Key roles of Tyr 10 in Cu bound A $\beta$  complexes and its relevance to Alzheimer's disease. *Arch Biochem Biophys.* 2015, 584: 1–9.
- Margaglione M., Garofano R., Cirillo F., Ruocco A., Grandone E., Vecchione G., Milan G., Di Minno G., De Blasi A., Postiglione A. Cu/Zn superoxide dismutase in patients with non-familial Alzheimer's disease. *Aging (Milano).* 1995, 7(1): 49–54.
- Mehta S.L., Kumari S., Mendelev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012, 13: 79.
- Pivovarova N.B., Stanika R.I., Kazanina G., Villanueva I., Andrews S.B. The interactive roles of zinc and calcium in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *J. Neurochem.* 2014, 128(4): 592–602.
- Prakash A., Bharti K., Majeed A.B. Zinc: indications in brain disorders. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015, 9(2): 131–149.
- Schipper H.M., Song W. A heme oxygenase-1 transducer model of degenerative and developmental brain disorders. *Int J Mol Sci.* 2015, 16(3): 5400–5419.
- Smith D.G., Cappai R., Barnham K.J. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Biochim Biophys Acta.* 2007, 1768(8): 1976–1990.
- Tarczyluk M.A., Nagel D.A., Rhein Parri H., Tse E.H., Brown J.E., Coleman M.D., Hill E.J. Amyloid  $\beta$  1-42 induces hypometabolism in human stem cell-derived neuron and astrocyte networks. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015, 35(8): 1348–1357.
- Thomas S.C., Alhasawi A., Appanna V.P., Auger C., Appanna V.D. Brain metabolism and Alzheimer's disease: the prospect of a metabolite-based therapy. *J Nutr Health Aging.* 2015, 19(1): 58–63.
- Tōugu V., Karafin A., Zovo K., Chung R.S., Howells C., West A.K., Palumaa P. Zn(II)- and Cu(II)-induced non-fibrillar aggregates of amyloid-beta (1-42) peptide are transformed to amyloid fibrils, both spontaneously and under the influence of metal chelators. *J Neurochem.* 2009, 110(6): 1784–1795.
- Van Dijk G., van Heijningen S., Reijne A.C., Nyakas C., van der Zee E.A., Eisel U.L. Integrative neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2015, 9: 173.
- Verwilt P., Sunwoo K., Kim J.S. The role of copper ions in pathophysiology and fluorescent sensors for the detection thereof. *Chem Commun (Camb).* 2015, 51(26): 5556–5571.
- Villmann C., Strutz N., Morth T., Hollmann M. Investigation by ion channel domain transplantation of rat glutamate receptor subunits, orphan receptors and a putative NMDA receptor subunit. *Eur J Neurosci.* 1999, 5: 1765–1778.

## METAL-LIGAND HOMEOSTASIS IN ETIOPATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE (REVIEW)

*L.L. Klimenko<sup>1</sup>, A.V. Skalny<sup>2</sup>, A.A. Turna<sup>3</sup>, A.I. Deev<sup>1</sup>,  
M.N. Budanova<sup>1</sup>, I.S. Baskakov<sup>1</sup>, E.A. Nikonorova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> N.N. Semenov Institute of Chemical Physics at Russian Academy of Sciences, Kosygina str. 4, Moscow, 117334, Russia

<sup>2</sup> ANO Centre for Biotic Medicine, Zemlyanoi val 46, Moscow 105064, Russia

<sup>3</sup> Institute of Professional Development at FMBA of Russia, Volokolamskoe shosse 91, Moscow, 125371, Russia

**ABSTRACT.** Alzheimer's disease (AD) is characterized by impaired synaptic transmission, neuronal loss, the deposition of the protein beta-amyloid ( $\beta$  Ap) in the brain structures responsible for memory and consciousness. Reduced glucose consumption, glutamate excitotoxicity, lactic acidosis and oxidative stress, decrease in ATP production – all these biochemical reactions lower energy metabolism in the brain. Increased level of oxidative stress in AD brain is associated with higher brain content of iron (Fe) and copper (Cu), which stimulate the formation of free radicals. High biological activity of trace elements is due to their participating in the molecules of metalloenzymatic systems as structural units. Zinc is a metal, which is crucial for the formation of synaptic transmission, it is involved in the etiopathogenesis of AD. Copper is a cofactor for the antioxidant enzyme superoxide dismutase. Disturbance of copper homeostasis leads to AD. Copper and manganese concentrations in AD patients were significantly higher than in the control group. Selenium is a trace element-antioxidant, an important regulator of brain functions. At the oxidative stress that accompanies the development of AD, Se depletion followed by reduced activity of Se-dependent enzymes is an important pathogenetic factor. Physiological selenium intake is acknowledged as a protective factor against neurodegeneration. At AD, a change of magnesium transmembrane transport occurs. Cytosolic magnesium deficiency in neurons is the earliest marker of nerve cells apoptosis at AD. The whole complex of biochemical changes occurring in the brain at Alzheimer's disease leads to inhibition of its energy metabolism that correlates with early cognitive disadvantage. Local cerebral blood flow in the association areas in AD patients is decreased; lactate production is increased in connection with the reduction of aerobic oxidation and an intensification of glycolysis. Functional imaging techniques play an important role in the study of brain energy metabolism by monitoring changes in blood flow and energy metabolism at AD. The use of representative biomarkers, such as indicators of metal-ligand homeostasis and energy metabolism of the brain allows us to proactively assess the state of the brain and prevent the development of neurodegenerative diseases, long before the first clinical signs.

**KEYWORDS:** Alzheimer's disease, biomarkers,  $\beta$ -amyloid, metal-ligand homeostasis, macroelements, trace elements.