

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СТРУКТУРЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ю.В. Матюк ^{1*}, Р.Р. Богданов ¹, А.Р. Богданов ²

¹ ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² ФГБУН ФИЦ Питания и биотехнологий, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Цель исследования: оценка и анализ пищевого поведения пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Обследованы 43 пациента с начальными проявлениями БП, 1 стадией БП (по шкале Хен-Яр). Оценка пищевого поведения проводилась с использованием компьютерной программы Nutrilogic, разработанной на базе ФГБУН ФИЦ Питания и биотехнологий.

Результаты. Анализ пищевого поведения пациентов с начальными проявлениями БП показал тенденцию к увеличению потребления железа, кальция, уменьшению потребления магния. Выявлен дефицит потребления хлора, фтора, йода, кремния, молибдена. Отмечен умеренный дефицит потребления марганца, цинка.

Выводы. Выявленный относительный избыток потребления железа и кальция, а также дефицит потребления магния и цинка согласуется с возможной ролью этих микроэлементов в патогенезе БП. Обнаружен дефицит потребления хлора, фтора, йода, кремния, молибдена, что вызывает необходимость выяснения их роли в механизмах патогенеза БП. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения и создают предпосылки к возможной дополнительной коррекции дефицита ряда микроэлементов в качестве фактора, влияющего на патогенез БП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Болезнь Паркинсона, пищевое поведение, микроэлементы.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широко известна существенная роль микроэлементов в многообразных функциях организма и каждой клетки в отдельности. Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека. При этом 15 из них (железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий) признаны эссенциальными, т.е. жизненно необходимыми (Морозова, 2001). Различают токсичные и потенциально-токсичные микроэлементы. Выявлена определенная роль дисбаланса некоторых эссенциальных и токсичных микроэлементов в развитии нейродегенеративных заболеваний: болезней Паркинсона (БП), Альцгеймера (Шакирова, 2006; Скальный, 2012).

В организме человека наибольшая концентрация железа, меди, цинка и марганца опреде-

лена в головном мозге. Изменения уровня и распределения этих металлов были выявлены при болезни Паркинсона (Genoud, 2017).

Головной мозг содержит большое количество железа, однако его распределение неравномерно. Выявлен высокий уровень железа в черной субстанции и бледном шаре, превышающий уровень железа в печени – основном месте хранения железа в организме (Коерпен, 2003). В ряде работ обнаружено повышенное содержание уровня железа в компактной части черной субстанции у пациентов с БП, часть из которых связывают его повышение с гранулами нейромеланина (Double, 2006). По мнению ряда исследователей, нейромеланин захватывает активные ионы двухвалентного железа, которые затем способны инициировать окислительный процесс в этих структурах (Gerlach, 2008; Li, 2012). В процессе исследования олигомеризации *альфа*-синуклеина

* Адрес для переписки:

Матюк Юлия Викторовна
E-mail: Myst19@mail.ru

было отмечено, что среди потенциальных взаимодействий железа с различными белками железоза также может специфически изменять дофамин, вызывая образование токсичных побочных продуктов дофамина, разрушающих дофаминергические нейроны. Один из таких метаболических продуктов – 3,4-дигидроксифенилацетальдегид дофамин индуцирует агрегацию *альфа*-синуклеина в присутствии железа (Jinsmaa, 2014).

Описаны также увеличение уровня цинка и уменьшение уровня меди в черной субстанции у пациентов с БП (Barnham, 2008). Цинк присутствует в синаптических везикулах и имеет первостепенную роль в синаптической передаче, выступая в качестве эндогенного нейромодулятора. Ионы цинка совместно с глутаматом высвобождаются нейронами, расположенными в коре головного мозга и лимбических структурах (перегородке, миндалине). Цинк оказывает модулирующее значение на общую возбудимость мозга через воздействие на глутамат, гамма-аминомасляную кислоту, рецепторы и играет важную роль в синаптической пластичности. Опубликованы данные об ингибирующем действии цинка на ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат (NMDA-рецепторы) (Frederickson, 2005). Рядом исследователей выявлено, что высокие концентрации ионов цинка приводят к некрозу нейронов и нейроглии, тогда как умеренное их повышение инициирует в данных клетках механизм апоптоза (Kim, 1999; Lobner, 2000)

В последнее время уделяется большое внимание роли ионов кальция в патогенезе БП. В клетке ионы кальция участвуют в передаче деполаризирующего сигнала и способствуют синаптической активности. При изучении роли кальция в развитии БП было выявлено, что нейроны компактной части черной субстанции имеют врожденную автономную активность, которая отвечает за генерацию основного метаболического стресса и осуществляется с помощью кальций-зависимых каналов Cav1.3 типа L (Cali, 2014). В физиологических условиях она компенсируется буферизацией митохондрий, однако при нарушении функции митохондрий, вследствие процессов старения, воздействия внешних факторов, генетических мутаций, запускаются механизмы основного метаболического стресса и нейродегенерации. Также известно, что при БП обнаруживается дефект митохондриального комплекса I.

Отмечены возможные взаимодействия между *альфа*-синуклеином, ионами кальция и дофамином в нейронах компактной части черной субстанции, что может приводит к дисбалансу и изменению структуры белков и избирательной восприимчивости этих нейронов (Post, 2018).

Магний является ко-фактором важнейших процессов в клетке, таких как синтез белка и нуклеотидов, активность клеточного цикла и целостность митохондрий, модуляция межклеточной транспортировки кальция и калия (Saric, 2000). В результате исследований выявлена защитная функция магния в индуцированных нейротоксинами моделях БП, а также способность ингибирования спонтанной и железо-индуцированной агрегации *альфа*-синуклеина (Golts, 2002; Hashimoto, 2008).

Являясь ко-фактором ферментов глутаминсинтетазы, пируватдекарбоксилазы, Mn-супероксиддисмутаза и аргиназы, марганец участвует в осуществлении синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров, нейронных и глиальных функций. Некоторые авторы описывают токсичное воздействие этого металла преимущественно на базальные ядра (бледный шар, ядро Льюиса, черную субстанцию) при длительном поступлении в организм марганца или его соединений (профессиональной интоксикации) возможно развитие симптомов паркинсонизма (Kwakye, 2015).

Уровень макро- и микроэлементов во внутренних органах и средах определенным образом отражает гомеостатический статус организма, является весьма точным и чувствительным критерием, который может служить сигналом наступивших в нем патологических изменений. По состоянию ионного баланса в биосубстратах можно составить представление о метаболических изменениях, протекающих с участием металлосодержащих соединений (Скальный, 2004).

При оценке концентрации микроэлементов плазмы крови пациентов с БП было отмечено увеличение концентрации хрома, алюминия (преимущественно при дрожательной форме заболевания), селена и цинка, снижение концентрации свинца по сравнению с группой контроля (Шакирова, 2006; Gupta, 2017). В составе спинномозговой жидкости в группе пациентов с БП были выявлены более низкие концентрации железа, кремния, отмечено снижение концентрации магния, коррелирующее с продолжительностью и тяжестью заболевания (Восса, 2006). При оцен-

ке элементов в составе волос пациентов с БП методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой были отмечены более низкое содержание железа, кальция, магния, повышение содержание цинка по сравнению с группой контроля (Forte, 2005). В ходе исследования микроэлементного состава ротовой жидкости пациентов с БП было выявлено избыточное содержание токсичных микроэлементов – бария, свинца, алюминия, кадмия, никеля, мышьяка и относительный недостаток эссенциальных микроэлементов – железа, хрома и селена по сравнению с группой контроля (Рувинская, 2014).

Количество исследований изменения пищевого потребления микроэлементов при БП в настоящее время ограничено, и полученные результаты неоднозначны. В ряде исследований пищевого поведения сделано предположение о том, что риск развития БП ассоциируется с повышенным потреблением железа, а также с низким уровнем трансферрина, при котором увеличивается количество свободных ионов железа, индуцирующих оксидативный стресс (Zeynep, 2015). Однако, по данным различных авторов, подобная закономерность отмечалась при повышенном потреблении только негемового железа одновременно с низким потреблением витамина С, или не была подтверждена вовсе (Loggoscino, 1998; Loggoscino, 2008; Cheng, 2015). В результате многоцентрового клинического исследования «случай-контроль», проведенного в Японии, было выявлено снижение риска развития БП при повышенном потреблении железа, цинка, магния; взаимосвязь с повышением потребления меди и марганца не была отмечена (Miyake, 2011).

При исследовании влияния дефицита потребления кальция и/или магния в моделях на крысах обнаружены признаки более выраженной дофаминергической нейродегенерации (более низкое количество дофаминергических нейронов, активная микроглия и уменьшенный размер волокна миелиновых волокон черной субстанции) при дефиците потребления магния (Oyanagi, 2006). Исследование пациентов с БП показало, что повышенное потребление кальция не оказывало влияния на риск развития и прогрессирование заболевания (Miyake, 2011). Взаимосвязь между повышенным потреблением продуктов, содержащих марганец (бобовые, орехи, различные виды злаков) и БП в ходе исследований не была установлена (Zeynep, 2015).

В настоящее время роль дисбаланса микроэлементов в процессах патогенеза, прогрессирования БП остается малоизученной. Определение изменений потребления различных микроэлементов может улучшить понимание их значения в механизмах нейродегенерации у пациентов с БП.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – оценка и анализ пищевого поведения пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 43 пациента с начальными проявлениями БП, 1 стадией БП (по шкале Хен-Яр). Средний возраст пациентов составил $56,9 \pm 2,4$ лет. Оценка пищевого поведения проводилась с использованием компьютерной программы Nutrilogic, разработанной на базе НИИ Питания РАН.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программного пакета Statistica 10.0 с использованием описательной статистики, непараметрических методов анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные изменения потребления микроэлементов пациентов с БП представлены в таблице.

Таблица. Выраженность отклонений от индивидуальной физиологической нормы потребления основных микроэлементов у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона

Микроэлемент	Выраженность отклонений от индивидуальной физиологической нормы (доля, %) ($n = 43$), $M \pm SE$
Кальций	$10,0 \pm 53,2$
Магний	$-13,0 \pm 17,8$
Хлор	$-97,0 \pm 1,5$
Железо	$19,9 \pm 32,5$
Цинк	$-38,5 \pm 12,8$
Йод	$-92,7 \pm 5,5$
Марганец	$-23,3 \pm 10,2$
Хром	$-74,3 \pm 7,1$
Молибден	$-73,4 \pm 10,6$
Фтор	$-93,8 \pm 2,3$
Кобальт	$-37,3 \pm 11,3$
Кремний	$-98,3 \pm 0,6$

Как видно из таблицы, у пациентов с начальными проявлениями БП отмечено относительное повышение потребления железа, что согласуется с результатами ряда ранее проводимых исследований пищевого статуса пациентов с БП (Zeuner, 2015). Выявлена тенденция к дефициту потребления магния и избыточному потреблению кальция, что согласуется с возможной патогенетической ролью этих элементов в патогенезе заболевания, но требует дальнейших, более углубленных исследований. Выявлен значимый дефицит потребления хлора, фтора, йода, кремния, молибдена, что требует дальнейших исследований по изучению связи дефицита этих элементов с патогенезом БП. Отмечен умеренный дефицит потребления марганца, что не противоречит данным ряда авторов, не нашедших статистически значимых данных об увеличении риска развития БП при повышенном его содержании в продуктах питания (Miyake, 2011). Выявлен относительный дефицит потребления цинка, что согласуется с его возможной ролью в патогенезе и прогрессировании заболевания, а также косвенно подтверждается данными ряда авторов, показавшими возможное снижение риска развития БП при повышенном потреблении данного микроэлемента (Miyake, 2011).

ВЫВОДЫ

1. Анализ пищевого поведения пациентов с начальными проявлениями БП показал тенденцию к увеличению потребления железа и кальция, уменьшению потребления магния и цинка, что согласуется с возможной ролью этих элементов в патогенезе заболевания.
2. Выявленный дефицит потребления хлора, фтора, йода, кремния, молибдена требует дальнейшего, более углубленного изучения, с целью анализа из возможной роли в патогенезе БП.
3. Дальнейший анализ пищевого поведения пациентов с БП, в том числе изучение потребления микроэлементов и электролитов, создает предпосылки к возможности коррекции их дефицита, тем самым предоставляя в руки клинициста еще один терапевтический инструмент в лечении этого прогрессирующего, нейродегенеративного заболевания, этиология которого до сих пор неизвестна.

ЛИТЕРАТУРА

- Морозова Л.В. Химические элементы в организме человека. Архангельск: Поморский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 2001. 43 с.
- Рувинская Г.Р. Показатели функции слюнных желез и микроэлементный протрет слюны у пациентов с болезнью Паркинсона: диагностическое значение. Российский стоматологический журнал. 2014. № 3. С. 35–39.
- Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Мир; 2004.
- Скальный А.В., Грабеклис А.Р., Демидов В.А., Детков В.Ю., Скальная М.Г., Березкина Е.С., Связь элементного статуса населения центрального федерального округа с заболеваемостью. Часть 2. Эссенциальные и условно эссенциальные химические элементы. Микроэлементы в медицине. 2012. Т. 13. № 2. С. 1–7.
- Шакирова Е.Г. Изменения микроэлементов плазмы крови при болезни Паркинсона и синдроме паркинсонизма. М., 2006 121 с.
- Barnham K.J., Bush A.I. Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008, 12: 222–228.
- Bocca B., Alimonti A., Senofonte O., Pino A., Violante N., Petrucci F., Sancesario G., Forte G. Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. *J. Neurol. Sci.* 2006, 248:23–30.
- Cali T., Ottolini D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2014, 357(2):439–454.
- Cheng P., Yu J., Huang W., Bai S., Zhu X., Qi Z., Shao W., Xie P. Dietary intake of iron, zinc, copper, and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2015, 36(12):2269–2275.
- Double, K.L., Halliday G.M. New face of neuromelanin. *J. Neural Transm. Suppl.* 2006, 119–123.
- Forte G., Alimonti A., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F., Sancesario G., Bocca B. Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair in Parkinson's disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2005, 19(2–3):195–20.
- Frederickson C.J., Koh J.Y., Bush A.I. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005, 6(6):449–462.
- Genoud S., Roberts B.R., Gunn A.P., Halliday G.M., Lewis S.J.G., Ball H.J., Hare D.J., Double K.L. Double Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017, 9:1447–1455.
- Gerlach M., Riederer P., Double K.L. Neuromelanin-bound ferric iron as an experimental model of dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008, 14:185–188.
- Golts N., Snyder H., Frasier M., Theisler C., Choi P., Wolozin B. Magnesium inhibits spontaneous and iron-induced aggregation of α -synuclein. *J. Biol. Chem.* 2002, 277(18):16116–16123.
- Gupta V., Ansari N.G., Garg R.K., Khattri S. Determination of Cd, Cr, Pb and Ni contents among Parkinson's disease individuals: a casecontrol study. *Int. J. Neurosci.* 2017, 127(9):770–775.

Hashimoto T., Nishi K., Nagasao J., Tsuji S., Oyanagi K. Magnesium exerts both preventive and ameliorating effects in an in vitro rat Parkinson disease model involving 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) toxicity in dopaminergic neurons. *Brain Research*. 2008, 1197:143–151.

Jinsmaa Y., Sullivan P., Gross D., Cooney A., Sharabi Y., Goldstein D.S. Divalent metal ions enhance dopal-induced oligomerization of alpha-synuclein. *Neurosci. Lett*. 2014, 569: 27–32.

Kim E.Y., Koh, J.Y., Kim Y.H., Sohn S., Joe E., Gwag B.J. Zn²⁺ entry produces oxidative neuronal necrosis in cortical cell cultures. *Eur. J. Neurosci*. 1999, 11:327–334.

Koeppen A.H. A brief history of brain iron research. *J. Neurol. Sci*. 2003, 207:95–97.

Kwakye G.F., Paoliello M.M., Mukhopadhyay S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015, 12:7519–7540.

Li J., Yang, J.; Zhao P., Li S., Zhang R., Zhang X., Liu D., Zhang B. Neuromelanin enhances the toxicity of alpha-synuclein in SK-N-SH cells. *J. Neural. Transm*. 2012, 119(6): 685–691.

Lobner D., Canzoniero L.M., Manzerra P., Gottron F., Ying H., Knudson M., Tian M., Dugan L.L., Kerchner G.A., Sheline C.T., Korsmeyer S.J., Choi D.W. Zinc-induced neuronal death in cortical neurons. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2000, 46(4):797–806.

Logroscino G., Gao X., Chen H., Wing A., Ascherio A. Dietary iron intake and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol*. 2008, 168:1381–1388.

Logroscino G., Marder K., Graziano J., Freyer G., Slavkovich V., Lojacocono N., Cote L., Mayeux R. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 1998, 13:13–16.

Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J. Neurol. Sci*. 2011, 306(1–2):98–102.

Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2011, 17:112–116.

Oyanagi K., Kawakami E., Kikuchi-Horie K., Ohara K., Ogata K., Takahama S., Wada M., Kihira T., Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Neuropathology*. 2006, 26(2):115–128.

Post M.R., Lieberman O.J., Mosharov E.V., Can Interactions Between α -Synuclein, Dopamine and Calcium Explain Selective Neurodegeneration in Parkinson's Disease? *Front. Neurosci*. 2018, 14(12):161.

Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta*. 2000, 294(1–2):1–26.

Zeynep S.A., Cannon J.R. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International*. 2015, 2015, 16 p.

IDENTIFICATION OF DIETARY INTAKE OF TRACE ELEMENTS AT THE EARLY STAGE PARKINSON'S DISEASE

Y.V. Matyuk¹, R.R. Bogdanov¹, A.R. Bogdanov²

¹Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Schepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia

²Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Ust'insky proezd, 2/14, 109240, Moscow, Russia

ABSTRACT. Objective. Investigation and identification of dietary intake of trace elements at the early stage Parkinson's disease (PD).

Materials and methods. 43 patients with initial manifestations of PD stages 1 (according to the Hoehn and Yahr scale) were examined. For the identification of nutritional status a software program Nutrilogic was used. This program has been developed by the Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology.

Results. Analysis of the nutritional status of the patients with initial manifestations of PD revealed the tendency to increase the dietary intake of iron, calcium and the tendency to decrease magnesium intake from food. Deficiency of fluorine, chlorine, iodine, silicon, molybdenum dietary intake was noticed. Moderate deficiency of manganese and zinc dietary intake was defined in patients with initial manifestations of PD.

Conclusions. Moderate excess of dietary intake of iron, calcium and deficiency of manganese and zinc dietary intake conform to a potential role of these trace elements in the pathogenesis of PD. Discovered deficiency of fluorine, chlorine, iodine, silicon, molybdenum dietary intake requires the further identification of their role in the mechanisms of PD pathogenesis. The obtained results require the further study and create prerequisites for the possible additional correction of the deficiency of trace elements as a factor affecting the pathogenesis of PD.

KEYWORDS: Parkinson's disease, nutritional status, trace elements.

REFERENCES

- Morozova L.V. Himicheskie ehlementy v organizme cheloveka. Arhangel'sk: Pomorskij gosudarstvennyj universitet im. M.V. Lomonosova, 2001. 43 s. [in Russ.].
- Ruvinskaya G.R. Pokazateli funkcii slyunnyh zhelez i miroehlementnyj protret slyuny u pacientov s boleznyu Parkinsona: diagnosticheskoe znachenie. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2014, 3:35–39 [in Russ.].
- Skalny A.V. Himicheskie ehlementy v fiziologii i ehkologii cheloveka. M.: Mir; 2004 [in Russ.].
- Skalny A.V., Grabeklis A.R., Demidov V.A., Detkov V.Yu., Skal'naya M.G., Berezkina E.S., Svyaz' e'lementnogo statusa naseleniya central'nogo federal'nogo okruga s zabolevaemost'yu. Chast' 2. E'ssencial'ny'e i uslovno e'ssencial'ny'e ximicheskie e'lementy'. Mikro'e'lementy` v medicine. 2012, 13(2): 1–7 [in Russ.].
- Shakirova E.G., Izmeneniya mikroehlementov plazmy krovi pri bolezni Parkinsona i sindrome parkinsonizma. M., 2006. 121 s. [in Russ.].
- Barnham K.J., Bush A.I. Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008, 12: 222–228.
- Bocca B., Alimonti A., Senofonte O., Pino A., Violante N., Petrucci F., Sancesario G., Forte G. Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. *J. Neurol. Sci.* 2006, 248:23–30.
- Cali T., Ottolini D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2014, 357(2):439–454.
- Cheng P., Yu J., Huang W., Bai S., Zhu X., Qi Z., Shao W., Xie P. Dietary intake of iron, zinc, copper, and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2015, 36(12):2269–2275.
- Double, K.L., Halliday G.M. New face of neuromelanin. *J. Neural Transm. Suppl.* 2006, 119–123.
- Forte G., Alimonti A., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F., Sancesario G., Bocca B. Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair in Parkinson's disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2005, 19(2–3):195–20.
- Frederickson C.J., Koh J.Y., Bush A.I. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005, 6(6):449–462.
- Genoud S., Roberts B.R., Gunn A.P., Halliday G.M., Lewis S.J.G., Ball H.J., Hare D.J., Double K.L. Double Subcellular compartmentalisation of copper, iron, manganese, and zinc in the Parkinson's disease brain. *Metallomics.* 2017, 9:1447–1455.
- Gerlach M., Riederer P., Double K.L. Neuromelanin-bound ferric iron as an experimental model of dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008, 14:185–188.
- Golts N., Snyder H., Frasier M., Theisler C., Choi P., Wolozin B. Magnesium inhibits spontaneous and iron-induced aggregation of α -synuclein. *J. Biol. Chem.* 2002, 277(18):16116–16123.
- Gupta V., Ansari N.G., Garg R.K., Khattri S. Determination of Cd, Cr, Pb and Ni contents among Parkinson's disease individuals: a casecontrol study. *Int. J. Neurosci.* 2017, 127(9):770–775.
- Hashimoto T., Nishi K., Nagasao J., Tsuji S., Oyanagi K. Magnesium exerts both preventive and ameliorating effects in an in vitro rat Parkinson disease model involving 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) toxicity in dopaminergic neurons. *Brain Research.* 2008, 1197:143–151.
- Jinsmaa Y., Sullivan P., Gross D., Cooney A., Sharabi Y., Goldstein D.S. Divalent metal ions enhance dopal-induced oligomerization of alpha-synuclein. *Neurosci. Lett.* 2014, 569: 27–32.
- Kim E.Y., Koh, J.Y., Kim Y.H., Sohn S., Joe E., Gwag B.J. Zn²⁺ entry produces oxidative neuronal necrosis in cortical cell cultures. *Eur. J. Neurosci.* 1999, 11:327–334.
- Koeppen A.H. A brief history of brain iron research. *J. Neurol. Sci.* 2003, 207:95–97.
- Kwakye G.F., Paoliello M.M., Mukhopadhyay S., Bowman A.B., Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015, 12:7519–7540.
- Li J., Yang, J.; Zhao P., Li S., Zhang R., Zhang X., Liu D., Zhang B. Neuromelanin enhances the toxicity of alpha-synuclein in SK-N-SH cells. *J. Neural. Transm.* 2012, 119(6): 685–691.
- Lobner D., Canzoniero L.M., Manzerra P., Gottron F., Ying H., Knudson M., Tian M., Dugan L.L., Kerchner G.A., Sheline C.T., Korsmeyer S.J., Choi D.W. Zinc-induced neuronal death in cortical neurons. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2000, 46(4):797–806.
- Logroscino G., Gao X., Chen H., Wing A., Ascherio A. Dietary iron intake and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168:1381–1388.
- Logroscino G., Marder K., Graziano J., Freyer G., Slavkovich V., Lojacocono N., Cote L., Mayeux R. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1998, 13:13–16.
- Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Dietary intake of metals and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J. Neurol. Sci.* 2011, 306(1–2):98–102.
- Miyake Y., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Kiyohara C., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Miki T., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011, 17:112–116.
- Oyanagi K., Kawakami E., Kikuchi-Horie K., Ohara K., Ogata K., Takahama S., Wada M., Kihira T., Yasui M. Magnesium deficiency over generations in rats with special references to the pathogenesis of the parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Neuropathology.* 2006, 26(2):115–128.
- Post M.R., Lieberman O.J., Mosharov E.V., Can Interactions Between α -Synuclein, Dopamine and Calcium Explain Selective Neurodegeneration in Parkinson's Disease? *Front. Neurosci.* 2018, 14(12):161.
- Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta.* 2000, 294(1–2):1–26.
- Zeynep S.A., Cannon J.R. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International.* 2015, 2015, 16 p.