

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕДИ
С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ОБЗОР)****Н.Б. Пилькевич*, В.А. Марковская, О.В. Яворская, А.П. Смирнова**ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет»

Российская Федерация, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

РЕЗЮМЕ. Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу хронических прогрессирующих заболеваний или расстройств, которые в основном возникают в пожилом возрасте и характеризуются функциональным ухудшением и окончательной потерей нейрональных клеток в определенных областях мозга с потерей памяти, нарушениями обучения и мышления, а также трудностями при выполнении обычных повседневных действий. Наиболее распространенными возрастными нейродегенеративными расстройствами являются болезни Альцгеймера и Паркинсона. Число людей в мире, страдающих деменцией, в 2016 г. достигло 43,8 млн, эта патология была пятой по величине причиной смерти в мире и второй по величине причиной смерти среди населения старше 70 лет.

Металлы участвуют в различных патофизиологических механизмах, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, усиливая окислительный стресс в клетках головного мозга, который приводит к гибели нейронов и нейродегенерации.

Цель работы – анализ публикаций, посвященных изучению патофизиологической связи меди с нейродегенеративными расстройствами.

Рассмотрены оригинальные статьи, поиск которых проводился в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science, Google Scholar.

Медь – третий по распространенности микроэлемент в организме. Этот химический элемент участвует в важных биологических функциях, в том числе энергетическом обмене, антиоксидантной защите и метаболизме железа. Медь имеет большое значение для нормального функционирования митохондрий, и любая функциональная потеря меди может нарушить функцию цепи переноса электронов и истощить энергию нейронов. Уровень меди строго регулируется.

Дефицит меди может привести к снижению уровня энергии, нарушению метаболизма глюкозы и холестерина, усилению окислительного повреждения, изменению функции и структуры циркулирующей крови и иммунных клеток, а также способен вызывать или усугублять нейродегенеративные заболевания, анемию, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, рак, а также увеличивать риск развития инфекционно-воспалительных состояний с тенденцией к хронизации.

Таким образом, полное понимание метаболизма меди и ее роли в развитии нейродегенеративных заболеваний лежит в основе определения новых эффективных методов их лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: патофизиология, медь, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные расстройства.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные процессы охватывают большое разнообразие заболеваний с различными патологическими и клиническими особенностями. Металлы участвуют в различных патофизиологических механизмах, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). Предполагается, что воздействие металлов усиливает окислительный стресс в клетках головного мозга,

приводящий к гибели нейронов и нейродегенерации (Martínez-Hernández et al., 2023).

Являясь одним из важнейших микроэлементов в клетках, медь (Cu) действует как компонент некоторых белков и нуклеиновых кислот, участвуя в регуляции жизнедеятельности (Genoud et al., 2020). Однако избыток меди в клетках вреден и может привести к нейродегенерации (Chen et al., 2020; Zhang et al., 2020). Число людей, страдающих деменцией, ежегодно увеличи-

* Адрес для переписки:

Пилькевич Наталья Борисовна

E-mail: pilkevich@bsu.edu.ru

валось с 1990 г. и в 2016 г. достигло 43,8 млн (Chang et al., 2017). Так, в 2016 г. деменция оказалась пятой по количеству причиной смерти в мире и второй – среди населения старше 70 лет (Chang et al., 2017).

Болезни Альцгеймера и Паркинсона являются наиболее распространенными возрастными нейродегенеративными расстройствами. Среди этих расстройств БА протекает более тяжело и наблюдается у 7% людей в возрасте 65 лет и старше. Болезнь Альцгеймера – в первую очередь расстройство, связанное с деменцией, вызванное прогрессирующим ухудшением когнитивных функций и памяти, в то время как БП – двигательное расстройство, имеющее три основных симптома кинезии или двигательного расстройства: брадикинезию (замедленность движений), гипокинезию (уменьшение амплитуды движений) и акинезию (отсутствие нормальных бессознательных движений) наряду с мышечной ригидностью и тремором в состоянии покоя. При БА характерно отложение внеклеточных белков *бета*-амилоида (A β) и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, которые состоят из гиперфосфорилированных *tau*-белков в нейронах, расположенных в гиппокампе и коре головного мозга (Васенина и др., 2020). Это приводит к потере нейронов, в то время как БП характеризуется отложением внутринейронных агрегатов, в основном состоящих из белка *альфа*-синуклеина, такого как тельца Леви в черной субстанции, миндалинном ядре, ядре Мейнерта, и приводящее к гибели дофаминергических нейронов, являющихся патологическими признаками этих заболеваний. Однако В. Dinda и соавт. обнаружили, что возможно отложение *альфа*-синуклеина при БА, а *tau*-белков – при болезни Паркинсона (Dinda et al., 2019).

Активация глиальных клеток, вызванная окислительным стрессом, нейровоспаление и митохондриальная дисфункция приводят к различным молекулярным изменениям в нейронах головного мозга, вызывающим гибель нейрональных клеток при нейродегенеративных заболеваниях (Dinda et al., 2019).

Ц е л ь р а б о т ы – анализ публикаций, посвященных изучению патофизиологической связи меди с нейродегенеративными расстройствами.

В данном обзоре рассмотрены оригинальные статьи, поиск которых проводился в электронных базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Web of

Science, Google Scholar. Для поиска использовались следующие ключевые слова: патофизиология (pathophysiology), медь (copper), болезнь Альцгеймера (Alzheimer's disease), болезнь Паркинсона (Parkinson's disease), нейродегенеративные расстройства (neurodegenerative disorders).

ГОМЕОСТАЗ МЕДИ

Гомеостаз ионов металлов оказывает жизненно важную роль на здоровье и развитие нейродегенеративных заболеваний, влияя на клеточные биохимические пути (Jomova et al., 2022). Избыточное накопление металлов, таких как цинк, медь, марганец и железо, может оказывать токсическое действие на центральную нервную систему (ЦНС), вызывая окислительный стресс, нарушая функцию митохондрий, что приводит к истощению аденозинтрифосфата (АТФ) и снижает активность ферментов в различных типах белков, рецепторов и транспортеров. За счет этих механизмов металлы вызывают путем апоптоза и некроза гибель нейронов, что приводит к нейродегенеративным расстройствам, таким как БА и БП (Mezzaroba et al., 2019). Чрезмерная концентрация не секвестрированных металлов может вызвать токсичность. В дополнение к изменению мембранного потенциала ионы металлов могут связываться и влиять на активность белков/ферментов и нуклеиновых кислот, особенно в нейронах. Кроме того, ведущей причиной окислительной токсичности металлов является образование активных форм кислорода (АФК) (Pal et al., 2021, Singh et al., 2020).

Медь является третьим по распространенности микроэлементом в организме (Singh et al., 2020). Она участвует в важных биологических функциях, таких как энергетический обмен, антиоксидантная защита и метаболизм железа (Eskici et al., 2012). Медь имеет большое значение для нормального функционирования митохондрий, и любая функциональная потеря меди может нарушить функцию цепи переноса электронов и истощить энергию нейронов. Концентрация меди в митохондриях контролируется Су-транспортирующим АТР7В, медным насосом, который может быть вовлечен в экспорт меди из митохондрий (Andrade et al., 2017).

В организме метаболизм меди включает в себя поглощение, распределение, связывание и выведение, как на клеточном, так и системном уровнях. Энтероциты поглощают биодоступные ионы меди из продуктов питания, далее они че-

рез воротную вену поступают в печень и переносятся в гепатоциты (Fan et al., 2017). Затем ионы меди секретируются в желчь или кровь. С кровотоком они попадают в периферические ткани, где связываются с молекулами металлотионеинов или направляются для утилизации шаперонами. Высокие уровни меди обнаружены в черной субстанции, голубом пятне (оба содержат катехоламинергические клетки) (Dexter et al., 1989), зубчатом ядре, базальных ганглиях, гиппокампе и мозжечке (Grochowski et al., 2019).

Исследователями обнаружено, что в сером веществе концентрация меди выше, чем в белом веществе, однако уровни меди в таламусе ниже, чем в любых других областях серого вещества (Grochowski et al., 2019).

Метаболизм меди необходимо строго контролировать, чтобы достичь гомеостаза и избежать нарушений (Chen et al., 2020). Медь является важным металлом для живых организмов, которые используют кислород для дыхания, и необходима в качестве кофактора редокс-регулирующих ферментов, таких как супероксиддисмутаза, церулоплазмин, лизилоксидаза, тирозиназа, дофамингидроксилаза и лизиноксидаза (Singh et al., 2020). Медь может ингибировать окисление, которому способствуют кислород, пероксиды или свободные радикалы, а также ускорять окисление другого вещества, поэтому она способна действовать как антиоксидант и прооксидант соответственно, поэтому баланс меди в организме очень важен (Bulcke et al., 2017). Когда медь действует как антиоксидант, она удаляет или нейтрализует свободные радикалы, но как прооксидант она способствует развитию повреждения, вызванного свободными радикалами (Singh et al., 2020; Mezzaroba et al., 2020).

С учетом этих обстоятельств, считается, что клетки обладают надежной системой гомеостаза меди, которая эффективно распределяет этот необходимый металл по медь-ферментам, тем самым предотвращая повреждение белков, нуклеиновых кислот, сахаров и липидов (Gao et al., 2023). В частности, приток, отток и внутриклеточное распределение с поддержанием степени окисления меди строго регулируются. В клетках идентифицировано несколько групп медь-регулирующих факторов, то есть медь-транспортеры, медь-шапероны, медь-связывающие белки/пептиды и др. (Ogra et al., 2014).

Уровень меди строго регулируется, и ее дисбаланс может влиять на развитие и прогресси-

рование хронических воспалительных заболеваний (Wang et al., 2023). Большое количество клинико-патологических, косвенных и эпидемиологических данных свидетельствует о том, что нарушение регуляции меди тесно связано с патогенезом болезни Альцгеймера (Eskici et al., 2012). Дефицит меди может привести к снижению уровня энергии, нарушению метаболизма глюкозы (Bjorklund et al., 2020; Hasanato, 2020) и холестерина (Song et al., 2018; Zang et al., 2018; Zhou et al., 2020), усилению окислительного повреждения, изменению функции и структуры циркулирующей крови и иммунных клеток (Verwilt et al., 2015), а также может вызывать или усугублять нейродегенеративные заболевания, анемию, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания (Puchkova et al., 2019; Chen et al., 2020), рак (Jiang et al., 2022; Wang et al., 2023), увеличивать риск развития инфекционно-воспалительных состояний с тенденцией к хронизации (Escobedo-Monge et al., 2023).

При дефиците меди система окисления может быть нарушена, так как медь является каталитическим кофактором супероксиддисмутазы и церулоплазмينا, и может изменять ферменты, в том числе каталазу и селензависимую глутатионпероксидазу, а также другие АФК, металлотионеины и глутатион. Нарушение регуляции окислительного стресса нарушает механизмы репарации клеточной ДНК из-за избытка АФК (Blades et al., 2021).

Основным переносчиком меди в организме человека является церулоплазмин, он содержит примерно 90% сывороточной меди (Squitti et al., 2021), синтезируется этот фермент в гепатоцитах и секретируется в плазму после включения атомов меди. Также он является белком острой фазы, его синтез и секреция могут значительно увеличиваться из-за воспалительных процессов, инфекции, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (Malekahmadi et al., 2020), ангиогенеза, беременности и рака (Arefhosseini et al., 2022). Хотя уровни меди не влияют на синтез или секрецию церулоплазмينا, ее дефицит снижает его активность, поскольку он не может включить медь в свою структуру и понижает ее стабильность (Scheiber et al., 2013).

Система гомеостаза меди представляет собой сложную систему сетей белков, которые доставляют медь к медь-зависимым белкам и участвуют в защите клеток от вредного воздействия избытка меди. В клетках организма чело-

века медь присутствует во внутриклеточной форме Cu^+ , которая является высокотоксичной, так как она может вступать в реакцию с молекулярным кислородом или перекисью водорода и образовывать свободные радикалы. Основным переносчиком меди в клетках человека является транспортер меди 1, белок, состоящий из 190 аминокислот. Ионы Cu^+ попадают в клетки через транспортер меди 1 и перемещаются к специфичным для этого пути шаперонам, включая антиоксидантный белок 1, шаперон меди для супероксиддисмутазы и гомолог сборки цитохром *c*-оксидазы, которые доставляют медь к различным органеллам и ферментам, требующим ее присутствия (Ramaekers et al., 2020). Экспрессия транспортера меди 1 регулируется концентрациями меди. Обнаружено, что повышенные концентрации меди запускают эндоцитоз транспортера меди 1 (Scheiber I et al., 2013).

Также в гомеостазе меди участвуют металлотioneины, они действуют как антиоксиданты благодаря высокому содержанию в них цистеинов, которые подвержены сульфгидрильному окислению (Wu et al., 2019; Higazi et al., 2021).

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу хронических прогрессирующих заболеваний или расстройств, которые в основном возникают в пожилом возрасте и характеризуются функциональным ухудшением и окончательной потерей нейрональных клеток в определенных областях мозга с потерей памяти, нарушениями обучения и мышления, а также трудностями при выполнении обычных повседневных действий (Shah et al., 2023). К основным нейродегенеративным заболеваниям относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и боковой амиотрофический склероз (Martínez-Hernández et al., 2023).

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции в мире (60–70% случаев), поражающей более 55 млн человек. Прогнозируется, что 74,7 млн человек будут страдать деменцией к 2030 г. и приблизительно 152 млн – к 2050 г. (Wisniewski, 2019).

Нарушение гомеостаза Cu , как окислительно-восстановительного металла, может усилить перекисное окисление липидов и окислительное повреждение нейрофибрилярных клубков, амилоидных бляшек и нуклеиновых кислот. Окисли-

тельный стресс вызывается дисбалансом окислительно-восстановительного состояния, включающим образование избыточных АФК или дисфункцию антиоксидантной системы. Медь является медиатором гидроксильного радикала (OH^{\cdot}) и имеет высокую концентрацию в амилоидных бляшках. Следовательно, медь способствует увеличению окислительного стресса при БА. В головном мозге окислительный стресс может вызывать серьезные повреждения с помощью нескольких механизмов, включая высвобождение возбуждающих аминокислот и нейротоксичность. Медь взаимодействует с двумя основными белками, связанными с болезнью БА, а именно с $\text{A}\beta$ и τ (Васенина и др., 2020; Tsvetkov et al., 2022), что может усиливать токсичность олигомеров $\text{A}\beta$ за счет образования АФК, поскольку $\text{A}\beta$ может опосредовать восстановление Cu^{2+} до Cu^+ (Martínez-Hernández et al., 2023).

Дисметаболизм меди играет определенную роль в патофизиологии болезни Альцгеймера, хотя роль ионов металлов в её патогенезе все еще остается предметом споров (Cicccone et al., 2021; Liu et al., 2022).

Гибель нейрональных клеток является прямой причиной нейродегенеративных заболеваний. Медь-зависимая, регулируемая гибель клеток отличается от известных механизмов гибели и зависит от митохондриального дыхания. По мнению P. Tsvetkov с соавт., гибель происходит с помощью прямого связывания меди с липоилированными компонентами цикла трикарбоновой кислоты, что вызывает агрегацию липоилированных белков и последующую потерю железосернистых кластерных белков, а это уже приводит к протеотоксическому стрессу и, в конечном счете, гибели клеток (Tsvetkov et al., 2022). Потеря нейронов способствует дефициту памяти и когнитивным нарушениям (Kahlson et al., 2022).

Несмотря на то, что описаны различные нейропатологические признаки и патологические гипотезы нейродегенеративных заболеваний, такие как дефицит нейронов, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление, аномальная аутофагия, накопление токсичных белков и клеточный апоптоз, их патогенез остается в значительной степени неизвестным (Grewal et al., 2021).

Недавние исследования Y. Zhang с коллегами показали, что воздействие на клетки, вызванное избытком меди, такое же, как купроптоз, обусловленное ионами меди (Gromadzka et al.,

2020). Купроптоз – форма медь-зависимой регулируемой клеточной гибели, дает возможность по-новому посмотреть на связь между медь-индуцированной клеточной гибелью и нейродегенеративным заболеванием, улучшая понимание путей гибели клеток (Cobine et al., 2022; Duan et al., 2022). Однако способствует ли купроптоз развитию когнитивных нарушений, вызванных медью, еще предстоит определить в ходе дополнительных исследований (Grewal et al., 2021).

Одним из важных объяснений повреждения головного мозга, вызванного нарушением регуляции гомеостаза меди, являются циклы меди между его окислительными состояниями (Cu^{2+} и Cu^+). Преобразование $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ в систему циклирования состояний окисления и восстановления индуцирует реакции Фентона–Хабера–Вайса (Ball et al., 2019; Lee et al., 2023) с образованием продуктов АФК, таких как перекись водорода H_2O_2 , супероксидный радикал O_2^- и гидроксильный радикал OH^\cdot (Witt et al., 2020).

Активные формы кислорода образуются в качестве промежуточного продукта окислительно-восстановительной реакции, а также в результате нормального клеточного метаболизма. Однако избыточное производство АФК будет атаковать биомакромолекулы, способствуя окислительному повреждению протеома, липидов и ДНК (Linder, 2012; Zhang et al., 2023). Антиоксидантная защита, включая ферментативную и неферментативную антиоксидантную системы, играет важную роль в борьбе с окислительным стрессом (Kahlson et al., 2022). Ферментативные антиоксиданты включают супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу (Kahlson et al., 2022; Zhang et al., 2023).

Нейропатологические признаки БА включают в себя накопление *бета*-амилоидных ($\text{A}\beta$) бляшек и нейрофибриллярных клубков, состоящих из аномально гиперфосфорилированного *тау*-белка, а также потерю нейронов и синапсов в головном мозге. И важную роль в этом играют ионы металлов (Васенина и др., 2020).

Бета-амилоид – небольшой пептид, полученный из белка-предшественника амилоида, считается, что он участвует в клеточной адгезии, передаче сигналов и формировании синапсов (Dusek et al., 2015). Избыточное образование, агрегация и отложение $\text{A}\beta$ в головном мозге приводит к образованию амилоидных бляшек (Raj et al., 2021). При агрегации $\text{A}\beta$ образует нерастворимые олигомеры и еще более крупные нерас-

творимые волокна (Mateus et al., 2020). Считается, что накопление амилоида активирует микроглию и вызывает воспалительную реакцию, также $\text{A}\beta$ может накапливаться в стенках менингеальных и мозговых артерий, артериол, капилляров и вен, вызывая состояние, известное как церебральная амилоидная ангиопатия (Ajsuvakova et al., 2020).

Тау-белок, связанный с микротрубочками, обнаруживаемый главным образом в аксонах здоровых нейронов, является важным регулятором динамики микротрубочек, модулируя их сборку, удлинение и созревание. *Тау*-белок помогает стабилизировать микротрубочки и поддерживает их форму, что необходимо для функционирования нейронов и транспорта важнейших молекул и органелл, а также регулирует длину, стабильность и толщину аксональных микротрубочек путем сшивания мономеров α - и β -тубулина (Liu et al., 2019).

Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, поражающим преимущественно дофаминергические нейроны в черной субстанции ствола головного мозга, которое клинически характеризуется рядом двигательных нарушений, включая тремор, ригидность, брадикинезию и нестабильность осанки. Приблизительная частота БП в урбанизированных странах составляет 1% у людей старше 60 лет и 3% в возрасте старше 80 лет. (Vellingiri et al., 2022), причем частота встречаемости среди мужчин выше, чем у женщин, в соотношении 1,5:1,0 (Raj et al., 2021).

Влияние меди при БП связано с активацией провоспалительных цитокинов, приводящих к потере нейронов в результате нейровоспаления. Также ионы меди нарушают окислительно-восстановительный гомеостаз, индуцируют выработку свободных радикалов и снижают уровень антиоксидантов, изменяют молекулярные процессы и приводят к окислительному стрессу, повреждению ДНК, митохондриальной дисфункции и апоптозу, что потенциально может вызвать дофаминергические нейродегенеративные расстройства. (Ruatha et al., 2022). Кроме того, медь способствует апоптозу нейронов в гиппокампе, что приводит к нарушению нейронной цепи. Однако специфический регуляторный механизм все еще требует научных данных для дальнейшего подтверждения и мог бы послужить основой для лечения медь-индуцированных нейродегенеративных заболеваний (Zhang et al., 2023).

Микроглия и астроциты могут сдерживать металлы и защищать нейроны от токсичности металлов. Известно, что астроциты поддерживают нервную ткань, регулируя внеклеточный гомеостаз ионов, синаптическую передачу и поступление метаболитов (Pal et al., 2021). Также астроциты регулируют гомеостаз редокс-активных металлов, они способны эффективно накапливать медь (Puchkova et al., 2019). Эктокуприредуктаза астроцитов и аскорбат могут вызывать восстановление внеклеточного Cu (II) до Cu (I).

Астроциты играют важную роль в гомеостазе меди (Pal et al., 2021). Если гомеостаз меди нарушается, то это наносит ущерб функционированию и выживанию астроцитов (Blades et al., 2021) и может привести к каскаду защитных мероприятий для снижения нейротоксичности меди, активируя астроглию и гипертрофию астроцитов (Pal et al., 2021).

Избыточное количество меди нарушает функцию митохондрий, индуцирует снижение их мембранного потенциала, запускает выработку АФК в пораженных участках, что может вызвать необратимое повреждение, гибель астроцитов и со временем привести к нейродегенерации (Babić et al., 2023).

Несмотря на то, что связь меди с нейродегенеративными заболеваниями неоднократно исследована, по мнению Botchway с соавт. наблюдается минимальный прогресс её использования для лечения болезней Альцгеймера и Паркинсона (Botchway et al., 2023). Недавние исследования представили несколько противоречивых сообщений, в которых исследователи призывают к прекращению приема металлических хелаторов при нейродегенеративных заболеваниях, в то

время как другие по-прежнему выступают за них (Drew 2017; Squitti et al., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медь необходима для различных неврологических функций – миелинизации нейронов, образования нейротрансмиттеров и метаболизма головного мозга. Нарушение гомеостаза меди имеет значительные последствия, такие как протеотоксический стресс, нарушение функции синапсов, окислительный стресс и воспалительные процессы. Основываясь на способности белков при нейродегенеративных заболеваниях связывать медь, ученые разработали и в настоящее время продолжают разрабатывать методы диагностики.

Таким образом, полное понимание метаболизма меди и ее роли в развитии нейродегенеративных заболеваний лежит в основе определения новых эффективных методов их лечения.

Однако, несмотря на совершенствование методов обнаружения следов меди в головном мозге, восстановление её баланса остается сложной задачей. В настоящее время существуют значительные пробелы в отношении конкретного уровня меди при нейродегенеративных заболеваниях, и в дальнейших исследованиях необходимо установить функциональную роль меди при нейродегенеративных заболеваниях, а также стратегию ее использования для лечения и профилактики болезней Альцгеймера и Паркинсона, предотвращая тем самым их развитие и прогрессирование.

Чтобы еще больше углубить наше понимание того, как агрегация липоилированных белков приводит к протеотоксическому стрессу и гибели клеток, необходимо в дальнейшем провести дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

Васенина Е.Е., Левин О.С. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением *tau*-протеина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(2): 22–30. DOI: 10.17116/jnevro202012010222. [Vasenina E.E., Levin O.S. Contemporary approaches to clinical diagnosis and treatment of tau-protein accumulation related multisystem degenerations. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020; 120(10–2): 22–30. (In Russ.)].

Ajsuvakova O.P., Tinkov A.A., Willkommen D., Skalnaya A.A., Danilov A.B., Pilipovich A.A., Aschner M., Skalny A.V., Michalke B., Skalnaya M.G. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. J Trace Elem Med Biol. 2020; 59: 126423. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126423.

Andrade V.M., Aschner M., Marreilha Dos Santos A.P. Neurotoxicity of Metal Mixtures. Adv Neurobiol. 2017; 18: 227–265. DOI: 10.1007/978-3-319-60189-2_12.

Arefhosseini S., Pouretedal Z., Tutunchi H., Ebrahimi-Mameghani M. Serum copper, ceruloplasmin, and their relations to metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2022; 34(4): 443–448. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002325.

Babić Leko M., Langer Horvat L., Španić Popovački E., Zubčić K., Hof P.R., Šimić G. Metals in Alzheimer's Disease. Biomedicines. 2023; 11(4): 1161. DOI: 10.3390/biomedicines11041161.

- Ball N., Teo WP., Chandra S., Chapman J. Parkinson's disease and the environment. *Front. Neurol.* 2019; 10: 218. DOI: 10.3389/fneur.2019.00218.
- Bjorklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa MD., Semenova Y., Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem.* 2020; 27(39): 6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155.
- Blades B., Ayton S., Hung Y.H., Bush A.I., La Fontaine S. Copper and lipid metabolism: A reciprocal relationship. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2021; 1865(11): 129979. DOI: 10.1016/j.bbagen.2021.129979.
- Botchway B.O.A., Liu X., Zhou Y., Fang M. Biometals in Alzheimer disease: emerging therapeutic and diagnostic potential of molybdenum and iodine. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 351. DOI: 10.1186/s12967-023-04220-5.
- Bulcke F., Dringen R., Scheiber I.F. Neurotoxicity of Copper. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 313–343. DOI: 10.1007/978-3-319-60189-2_16.
- Chang I.J., Hahn S.H. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142: 19–34. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
- Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X., Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020; 472(10): 1415–1429. DOI: 10.1007/s00424-020-02412-2.
- Ciccone L., Tonali N., Shepard W., Nencetti S., Orlandini E. Physiological Metals Can Induce Conformational Changes in Transthyretin Structure: Neuroprotection or Misfolding Induction? *Crystals.* 2021; 11(4): 354. DOI: 10.3390/cryst11040354.
- Cobine P.A., Brady D.C. Cuproptosis: Cellular and molecular mechanisms underlying copper-induced cell death. *Mol Cell.* 2022; 82(10): 1786–1787. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.05.001.
- Coy S., Petrova B., Dreishpoon M., Verma A., Abdusamad M., Rossen J., Joesch-Cohen L., Humeidi R., Spangler R.D. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022; 375: 1254–1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- Dexter D.T., Wells F.R., Lees A.J., Agid F., Agid Y., Jenner P., Marsden C.D. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1989; 52(6): 1830–1836. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb07264.x.
- Dinda B., Dinda M., Kushi G., Chakraborty A., Dinda S. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review. *Eur J Med Chem.* 2019; 169: 185–199. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.03.009.
- Drew S.C. The Case for Abandoning Therapeutic Chelation of Copper Ions in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2017 Jun 2; 11: 317. DOI: 10.3389/fnins.2017.00317.
- Duan W.J., He R.R. Cuproptosis: copper-induced regulated cell death. *Sci China Life Sci.* 2022; 65(8): 1680–1682. DOI: 10.1007/s11427-022-2106-6.
- Dusek P., Roos P.M., Litwin T., Schneider S.A., Flaten T.P., Aaseth J. The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 31: 193–203. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.05.007.
- Escobedo-Monge M.F., Barrado E., Parodi-Román J., Escobedo-Monge M.A., Torres-Hinojal M.C., Marugán-Miguelsanz J.M. Copper/Zinc Ratio in Childhood and Adolescence: A Review. *Metabolites.* 2023; 13(1): 82. DOI: 10.3390/metabo13010082.
- Eskici G., Axelsen P.H. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry.* 2012; 51(32): 6289–6311. DOI: 10.1021/bi3006169.
- Fan Y., Zhang C., Bu J. Relationship between Selected Serum Metallic Elements and Obesity in Children and Adolescent in the U.S. *Nutrients.* 2017; 9(2): 104. DOI: 10.3390/nu9020104.
- Gao Y., Yu T., Ai F., Ji C., Wu Y., Huang X., Zheng X., Yan F. *Bacillus coagulans* XY2 ameliorates copper-induced toxicity by bioadsorption, gut microbiota and lipid metabolism regulation. *J Hazard Mater.* 2023; 445: 130585. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.130585.
- Genoud S., Senior A.M., Hare D.J., Double K.L. Meta-Analysis of Copper and Iron in Parkinson's Disease Brain and Biofluids. *Mov Disord.* 2020; 35(4): 662–671. DOI: 10.1002/mds.27947.
- Grewal A.K., Singh T.G., Sharma D., Sharma V., Singh M., Rahman M.H., Najda A., Walasek-Janusz M., Kamel M., Albadrani G.M., Akhtar M.F., Saleem A., Abdel-Daim M.M. Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin. *Biomed Pharmacother.* 2021; 140: 111729. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111729.
- Grochowski C., Blicharska E., Krukow P., Jonak K., Maciejewski M., Szczepanek D., Jonak K., Flieger J., Maciejewski R. Analysis of Trace Elements in Human Brain: Its Aim, Methods, and Concentration Levels. *Front Chem.* 2019; 7: 115. DOI: 10.3389/fchem.2019.00115.
- Gromadzka G., Tarnacka B., Flaga A., Adamczyk A. Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases—Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(23): 9259. DOI: 10.3390/ijms21239259.
- Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control. *Afr Health Sci.* 2020; 20(1): 287–293. DOI: 10.4314/ahs.v20i1.34.
- Higazi A.M., Kamel H.M., Abdel-Naeem E.A., Abdullah N.M., Mahrous D.M., Osman A.M. Expression analysis of selected genes involved in tryptophan metabolic pathways in Egyptian children with Autism Spectrum Disorder and learning disabilities. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 6931. DOI: 10.1038/s41598-021-86162-w.
- Jiang Y., Huo Z., Qi X., Zuo T., Wu Z. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor therapeutic applications of copper complexes. *Nanomedicine (Lond).* 2022; 17(5): 303–324. DOI: 10.2217/nmm-2021-0374.
- Jomova K., Makova M., Alomar SY., Alwasel S.H., Nepovimova E., Kuca K., Rhodes C.J., Valko M. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact.* 2022; 367: 110173. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110173.

- Kahlson M.A., Dixon S.J. Copper-induced cell death. *Science*. 2022; 375(6586): 1231–1232. DOI: 10.1126/science.abo3959.
- Lee J., Park S., Jang W. Serum zinc deficiency could be associated with dementia conversion in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023; 15: 1132907. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1132907.
- Linder M.C. The relationship of copper to DNA damage and damage prevention in humans. *Mutat Res*. 2012; 733(1-2): 83–91. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2012.03.010.
- Liu F., Zhang Z., Zhang L., Meng R.N., Gao J., Jin M., Li M., Wang X.P. Effect of metal ions on Alzheimer's disease. *Brain Behav*. 2022; 12(3): 2527. DOI: 10.1002/brb3.2527.
- Liu Y., Nguyen M., Robert A., Meunier B. Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? *Acc Chem Res*. 2019; 52(7): 2026–2035. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00248.
- Malekhamdi M., Firouzi S., Rezayi M., Ghazizadeh H., Ranjbar G., Ferns G.A., Mobarhan M.G. Association of Zinc and Copper Status with Cardiovascular Diseases and their Assessment Methods: A Review Study. *Mini Rev Med Chem*. 2020; 20(19): 2067–2078. DOI: 10.2174/1389557520666200729160416.
- Martínez-Hernández M.I., Acosta-Saavedra L.C., Hernández-Kelly L.C., Loeza-Loeza J., Ortega A. Microglial Activation in Metal Neurotoxicity: Impact in Neurodegenerative. *Biomed Res Int*. 2023; 2023: 7389508. DOI: 10.1155/2023/7389508.
- Mateus P., Delgado R. Zinc(ii) and copper(ii) complexes as tools to monitor/inhibit protein phosphorylation events. *Dalton Trans*. 2020; 49(47): 17076–17092. DOI: 10.1039/d0dt03503c.
- Mezzaroba L., Alfieri D.F., Colado Simão A.N., Vissoci Reiche E.M. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*. 2019 Sep; 74: 230–241. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.07.007.
- Ogra Y. Molecular mechanisms underlying copper homeostasis in Mammalian cells. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2014; 69(2): 136–45. DOI: 10.1265/jjh.69.136.
- Pal A., Rani I., Pawar A., Picozza M., Rongioletti M., Squitti R. Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease in the Context of the Aberrant Copper Homeostasis Hypothesis. *Biomolecules*. 2021; 11(11): 1598. DOI: 10.3390/biom11111598.
- Puchkova L.V., Brogginini M., Polishchuk E.V., Ilyechova E.Y., Polishchuk R.S. Silver Ions as a Tool for Understanding Different Aspects of Copper Metabolism. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1364. DOI: 10.3390/nu11061364.
- Pyatha S., Kim H., Lee D., Kim K. Association between Heavy Metal Exposure and Parkinson's Disease: A Review of the Mechanisms Related to Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(12): 2467. DOI: 10.3390/antiox11122467.
- Raj K., Kaur P., Gupta G.D., Singh S. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neurosci Lett*. 2021; 753: 135873. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135873.
- Ramaekers V.T., Sequeira J.M., Thöny B., Quadros E.V. Oxidative Stress, Folate Receptor Autoimmunity, and CSF Findings in Severe Infantile Autism. *Autism Res. Treat*. 2020; 2020: 9095284. DOI: 10.1155/2020/9095284.
- Scheiber I., Dringen R., Mercer J.F. Copper: effects of deficiency and overload. *Met Ions Life Sci*. 2013; 13: 359–387. DOI: 10.1007/978-94-007-7500-8_11.
- Shah H., Dehghani F., Ramezan M., Gannaban R.B., Haque Z.F., Rahimi F., Abbasi S., Shin A.C. Revisiting the Role of Vitamins and Minerals in Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(2): 15. DOI: 10.3390/antiox12020415.
- Singh N.K., Kumbhar A.A., Pokharel Y.R., Yadav P.N. Anticancer potency of copper (II) complexes of thiosemicarbazones. *J Inorg Biochem*. 2020; 210: 111–134. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111134.
- Song X., Wang W., Li Z., Zhang D. Association between Serum Copper and Serum Lipids in Adults. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73(4): 282–289. DOI: 10.1159/000494032.
- Squitti R., Ventriglia M., Granzotto A., Sensi S.L., Rongioletti M.C.A. Non-Ceruloplasmin Copper as a Stratification Biomarker of Alzheimer's Disease: How to Measure and Use It. *Curr Alzheimer Res*. 2021; 18(7): 533–545. DOI: 10.2174/1567205018666211022085755.
- Tsvetkov P., Coy S., Petrova B., Dreishpoon M., Verma A., Abdusamad M., Rossen J., Joesch-Cohen L., Humeidi R., Spangler R.D., Eaton J.K., Frenkel E., Kocak M., Corsello S.M., Lutsenko S., Kanarek N., Santagata S., Golub T.R. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*. 2022; 375(6586): 1254–1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- Vellingiri B., Suriyanarayanan A., Selvaraj P., Abraham K&S., Pasha M.Y., Winster H., Gopalakrishnan A.V, et al. Role of heavy metals (copper (Cu), arsenic (As), cadmium (Cd), iron (Fe) and lithium (Li)) induced neurotoxicity. *Chemosphere*. 2022; 301: 134625. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.134625.
- 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 Apr 4; 51(26): 5556–5571. DOI: 10.1039/c4cc10366a.
- Wang C., Zong S., Cui X., Wang X., Wu S., Wang L., Liu Y., Lu Z. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*. 2023 Feb 22; 14: 1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172.
- Wang X., Zhou M., Liu Y., Si Z. Cope with copper: From copper linked mechanisms to copper-based clinical cancer therapies. *Cancer Lett*. 2023; 561: 216157. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216157.
- Wisniewski T. Alzheimer's Disease. *Codon Publications*. 2019; 255. DOI: 0.15586/alzheimersdisease.2019.
- Witt B., Schaumlöffel D., Schwerdtle T. Subcellular Localization of Copper-Cellular Bioimaging with Focus on Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2341. DOI: 10.3390/ijms21072341.
- Wu L.L., Mao S.S., Lin X., Yang R.W., Zhu Z.W. Evaluation of Whole Blood Trace Element Levels in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 191(2): 269–275. DOI: 10.1007/s12011-018-1615-4.

Zang X., Huang H., Zhuang Z., Chen R., Xie Z., Xu C., Mo X. The association between serum copper concentrations and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents in NHANES. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018; 25(17): 16951–16958. DOI: 10.1007/s11356-018-1816-6.

Zhang M., Li W., Wang Y., Wang T., Ma M., Tian C. Association Between the Change of Serum Copper and Ischemic Stroke: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Mol Neurosci.* 2020; 70(3): 475–480. DOI: 10.1007/s12031-019-01441-6.

Zhang Y., Zhou Q., Lu L., Su Y., Shi W., Zhang H., Liu R., Pu Y., Yin L. Copper Induces Cognitive Impairment in Mice via Modulation of Cuproptosis and CREB Signaling. *Nutrients.* 2023; 15(4): 972. DOI: 10.3390/nu15040972.

Zhou J., Liu C., Francis M., Sun Y., Ryu MS., Grider A., Ye K. The Causal Effects of Blood Iron and Copper on Lipid Metabolism Diseases: Evidence from Phenome-Wide Mendelian Randomization Study. *Nutrients.* 2020; 12(10): 3174. DOI: 10.3390/nu12103174.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASSOCIATION OF COPPER WITH NEURODEGENERATIVE DISORDERS (REVIEW)

N.B. Pilkevich, V.A. Markovskaya, O.V. Yavorskaya, A.P. Smirnova

Belgorod State National Research University,
st. Pobedy, 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

ABSTRACT. Neurodegenerative diseases are a group of chronic progressive diseases or disorders that mainly occur in old age and are characterized by functional deterioration and eventual loss of neuronal cells in certain areas of the brain with memory loss, learning and thinking disorders, and difficulty in thinking, performing normal daily activities.

The most common age-related neurodegenerative disorders are Alzheimer's and Parkinson's diseases. The number of people in the world with dementia in 2016 reached 43.8 million and was the fifth leading cause of death in the world and the second largest cause of death among the population over 70 years of age.

Metals are involved in various pathophysiological mechanisms associated with neurodegenerative diseases by increasing oxidative stress in brain cells, leading to neuronal death and neurodegeneration.

The aim of this work was to analyze publications devoted to the study of the pathophysiological relationship of copper with neurodegenerative disorders.

In this review, we reviewed original articles that were searched in the electronic databases PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science, Google Scholar.

Copper is the third most abundant trace element in the body with important biological functions including energy metabolism, antioxidant protection and iron metabolism. It is essential for normal mitochondrial function, and any functional loss of copper can impair the function of the electron transport chain and deplete neuronal energy. Copper levels are highly regulated.

Copper deficiency can lead to low energy levels, impaired glucose and cholesterol metabolism, increased oxidative damage, changes in the function and structure of circulating blood and immune cells, and can also cause or exacerbate neurodegenerative diseases, anemia, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, cancer, as well as increase the risk of developing infectious and inflammatory conditions with a tendency to chronicity.

Thus, a complete understanding of copper metabolism and its role in the development of neurodegenerative diseases underlies the identification of new effective methods for their treatment.

KEYWORDS: pathophysiology, copper, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegenerative disorders.