

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОЦЕССОВ НАКОПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Антонова А.А., Рева Г.В.

*Дальневосточный Федеральный университет, Департамент фундаментальной медицины,
Владивосток, e-mail: Antonova.aaleks@dvfu.ru*

Малоизученной темой остается механизм смерти нейронов при нейродегенерации в связи с заболеваниями нервной системы, такими как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона и др. Одним из возможных механизмов клеточной гибели во время нейродегенерации является ферроптоз, процессы инициализации которого до конца не известны. В данной статье авторы ставят перед собой цель обозначить возможное влияние изменений метаболизма железа на нейродегенерацию, в частности на инициацию ферроптоза. Авторами был проведен анализ научной литературы по данной проблематике: было проанализировано 64 научных источника, в список литературы вошло 30 наиболее значимых источников, опубликованных в промежутке с 1999 по 2024 гг. В ходе написания статьи авторы пришли к следующим выводам: отклонение показателей железа в организме от нормы (такое как дефицит или профицит) способно привести к различного рода патологиям. Есть множество факторов, которые способны влиять на метаболизм железа в целом, в частности на метаболизм железа в нервной системе: воспаление, локализованное в рамках центральной нервной системы, вызывает отложение железа в клетках и межклеточной среде; процессы накопления железа и липофусцинов тесно связаны друг с другом, они оба вызывают возникновение активных форм кислорода в клетках и, как следствие, неадекватное окисление липидов; также накопление железа в центральной нервной системе в большинстве случаев связано с нейродегенерацией. До конца не изученным процессом является взаимодействие белков – маркеров нейродегенеративных заболеваний с железом. По мнению авторов, комплексы соединений белка и металла могут объяснять цитотоксичность первых. Полученные в ходе анализа литературы данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что для лечения нейродегенеративных заболеваний перспективным вариантом будет являться фармакотерапия хелаторами железа, что должно уменьшить количество клеток, подвергнутых ферроптозу.

Ключевые слова: ферроптоз, нейродегенерация, активные формы кислорода, железо, реакция Фентона.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF IRON ACCUMULATION PROCESSES ON THE FUNCTIONALITY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Antonova A.A., Reva G.V.

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Department of Fundamental Medicine, e-mail: Antonova.aaleks@dvfu.ru

The mechanism of neuron death in neurodegeneration due to diseases of the nervous system such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, etc. One of the possible mechanisms of cell death during neurodegeneration is ferroptosis, the initialization processes of which are not fully known. In this article, the authors aim to identify the possible effect of changes in iron metabolism on neurodegeneration, on the initiation of ferroptosis. The authors conducted an analysis of the scientific literature on this issue: more than 50 scientific sources were analyzed, and the list of references includes 34 of the most significant sources published between 2010 and 2024. During the writing of the article, the authors came to the following conclusions: deviation of iron levels in the body from the norm (such as deficiency or surplus), can lead to various kinds of pathologies. There are many factors that can affect iron metabolism in general and iron metabolism in the nervous system: inflammation localized within the central nervous system causes iron deposition in cells and the intercellular environment; the accumulation of iron and lipofuscins are closely related to each other; they both cause the appearance of reactive oxygen species in the body. cells and, as a result, inadequate lipid oxidation; also, the accumulation of iron in the central nervous system is in most cases associated with neurodegeneration. The interaction of marker proteins of neurodegenerative diseases with iron is not fully understood. According to the authors, complexes of protein and metal compounds may explain the cytotoxicity of the former. The data obtained during the analysis of the literature allow us to hypothesize that pharmacotherapy with iron chelators would be a promising option for the treatment of neurodegenerative diseases, which should reduce the number of cells subjected to ferroptosis.

Keywords: ferroptosis, neurodegeneration, reactive oxygen species, iron, Fenton's reaction.

Введение

Железо – один из важнейших и самый распространенный металл, содержащийся в организме человека и играющий огромную роль в фундаментальных биологических процессах: он участвует в транспортировке газов, окислительном фосфорилировании, выработке миелина. Он связывается с ферментами, участвующими в синтезе, репликации и транскрипции ДНК, а также в синтезе и метаболизме нейромедиаторов. Но любое отклонение от нормальных показателей содержания железа в организме (дефицит и профицит) может быть причиной множества патологий, включая нейродегенеративные заболевания, такие как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона и боковой амиотрофический склероз [1].

Цель исследования. Определить уровень влияния изменений метаболизма железа в центральной нервной системе (ЦНС) на прогрессирование нейродегенерации, окисление липидов и накопление липофусцинов, а также обозначить возможные причины данных изменений и выдвинуть гипотезы возможной терапии.

Материалы и методы исследования. Согласно современным принципам подготовки научных обзоров [2], авторами был проведен анализ 64 литературных источников на русском и английском языках, в ходе анализа в список литературы было внесено 30 наиболее значимых источников, критериями включения в обзор были: публикации, посвященные анализу данных по распространению железодефицита в мире, о факторах, влияющих на метаболизм железа; результаты метаанализов и систематических обзоров по теме механизмов протекания ферроптоза и связанных с ним процессов.

Критериями исключения литературы были: отсутствие доступа к полному тексту публикаций, краткие сообщения и дублирующие исследования.

Подбор литературы, посвященной данной проблематике, происходил на базе Google Scholar и РИНЦ. Литература, включенная в обзор, была опубликована в период с 24 декабря 1999 г. до 16 апреля 2024 г. При поиске на базе Google Scholar использовались следующие ключевые слова: ferroptosis, neurodegeneration, reactive oxygen species (ROS), iron metabolism, accumulation of iron, lipofuscin, «особенности метаболизма железа».

Результаты исследования и их обсуждение. Механизм повреждения тканей мозга при нейродегенеративных заболеваниях, возможно, опосредован тем, что белки, которые напрямую связаны с процессами нейродегенерации, например бета-амилоид, который может связывать несколько ионов металлов (железа или меди) [1, 3], и ионы могут повлиять на агрегацию этих белков, создавая таким способом сенильные бляшки и способствуя протеканию реакции Фентона [1], о которой будет говориться позднее в этой статье. Связь Аβ с металлами, в частности с железом, возможна за счет сильной восстановительной способности амилоида и восстановлению Fe^{3+} до Fe^{2+} . Болезнь Альцгеймера ассоциирована с большим содержанием именно двухвалентного железа, что является более

реакционноспособной формой [3]. При этом Аβ42 проявляет наибольшую активность [4], а именно он и связан с нейродегенерацией при болезни Альцгеймера, это дает возможность не только предполагать ключевую роль в нейродегенерации такого процесса, как ферроптоз, но и выдвигать мысли о том, что этот процесс и является ключевым в течении болезни. В связи с этим видим необходимость изучения факторов, влияющих на метаболизм железа в организме в целом и в ЦНС в частности.

Наиболее распространенной патологией, связанной с метаболизмом железа, являются железодефицитная анемия и предшествующий ей железодефицит. Дефицит железа – распространенное явление во всем мире, затрагивающее около двух миллиардов человек [5], наиболее уязвимыми группами населения являются дети, женщины в пременопаузе и люди, проживающие в странах с низким уровнем дохода. Высокая подверженность железодефициту в этих группах объясняется следующими факторами: низкая доступность продуктов, имеющих достаточное количество биодоступного железа в своем составе, недостаток витамина С в рационе [6]. Помимо этого, влияет и показатель всасываемости железа в желудочно-кишечном тракте, снижать всасываемость способны: антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы во время медикаментозной терапии при заболеваниях ЖКТ, которые снижают всасывание железа в желудочно-кишечном тракте путем нейтрализации pH в желудке и ингибирования соединений магния; оксалаты (чай, кофе, шоколад, свекла, сельдерей и т.д.), полифенолы (красное вино, чай, кофе, какао, кукуруза, пшеница, грецкие орехи, специи) [6]; фитаты или фитиновая кислота способны связываться с железом в комплексы, препятствуя тем самым его всасыванию, – эти вещества широко распространены в злаках, бобовых, масличных культурах и орехах [7]; инфицирование *Helicobacter pylori*; чрезмерное повышение концентрации гепсидина [8]. Фактором, увеличивающим количество синтезированного в организме гепсидина, является ожирение [9], которое широко распространено во всем мире. Несмотря на неширокое освещение этого фактора, нельзя отрицать, что гепсидин в значительной степени способен изменять активность всасывания, транспорта и мобилизации железа в организме посредством экспрессии гепсидина в жировой ткани. Гепсидин, в свою очередь, в норме взаимодействует с ферроportiном только тогда, когда пул лабильного железа находится в избытке, что приводит к деградации ферропортина и, как следствие, к блокировке экспорта железа из клеток. При ожирении данный процесс не контролируется уровнем железного пула, а самопроизвольно повышается из-за наличия большого количества жировой ткани [9, 10]. Помимо этого, люди с ожирением имеют хроническое воспаление низкой степени тяжести, что также влияет на гомеостаз железа путем выработки той же жировой тканью провоспалительных цитокинов в большом количестве [10, 11].

Иногда железодефицитная анемия может оставаться незамеченной в течение долгого времени, поскольку медленное течение развития дефицита способствует адаптации организма под низкие уровни Hb: на функциональный дефицит железа клетки могут реагировать большим поглощением железа и меньшим экспортом. Диагностирование железодефицитной анемии осложнено тем, что не существует единых референсных значений в качестве «нормы», и в некоторых случаях классические маркеры дефицита железа, такие как ферритин, могут быть неинформативны вследствие наличия других хронических заболеваний или воспалений, например при хронических болезнях печени и сердца, ожирении, а также при анемии, вызванной химиотерапией, и т.п.

Помимо проблемы дефицита железа, существует и проблема чрезмерного отложения железа в тканях или наличия свободного пула железа, вызывающего повреждение тканей. Перспективной областью для изучения представляется вопрос влияния вирусных и бактериальных агентов на процессы накопления железа в тканях. Неоспоримым на данный момент является тот факт, что патогенные организмы способны влиять на метаболизм железа [12], увеличивая отложение железа в тканях или, наоборот, вызывая анемию. Инфекция, приводящая к воспалению, индуцирует увеличение синтеза гепсидина, снижая тем самым концентрацию железа в плазме крови. Не секрет, что микроорганизмам для жизнедеятельности необходимы соединения металлов, в частности железа, поэтому при попадании инфекционного агента в организм человека создается конкуренция между патогеном и человеком [12, 13], отмечается защитная роль гипоферремии при инфицировании некоторыми возбудителями. Возможно, защитная роль секвестрации железа макрофагами и повышение пропускной способности клеток для железа опосредованы тем, что снижается уровень доступного для микроорганизмов железа, а также уменьшается возможный токсический эффект от гемоглобина и железа, высвобождающихся в ходе повреждения клеток при инфекции или воспалении.

Не так давно научное сообщество заинтересовалось вопросом о роли накопления железа в центральной нервной системе и возможном влиянии этого процесса на развитие заболеваний нервной системы, включающих в себя нейродегенерацию. При здоровом старении железо избирательно накапливается в определенных областях мозга, связываясь с нейромеланином и ферритином, однако чрезмерное накопление железа часто приводит к окислительному стрессу и последующим процессам, способствующим повреждению и гибели клеток [3, 14]. Точно можно сказать, что на любой стадии болезни Альцгеймера регистрируется повышенное накопление железа в ЦНС, однако, возможно, на каждой стадии имеется свой, отличный от других механизм накопления [15]. С возрастом развивается и хроническое вялотекущее воспаление, так называемое старческое воспаление, при системном

воспалении логичным будет ожидание нейровоспаления, в связи с этим организм может отреагировать прекращением выведения железа из нейронов, однако поступление его в клетку может продолжаться.

Сегодня нам известно, что железо, проникая через эндотелиальные клетки сосуда и гематоэнцефалический барьер, связывается с трансферрином через комплекс трансферрин-рецептор трансферрина-1, затем, пока еще не известными путями, железо высвобождается во внеклеточную среду, откуда уже поглощается другими клетками: астроцитами и клетками микроглии.

Накопление железа в ЦНС происходит из-за нарушения механизмов контроля клеточного гомеостаза железа, теоретически – из-за отсутствия или недостатка церулоплазмينا [16], селена и цистеина [17]. Церулоплазмин непосредственно участвует в выведении железа из клеток и безопасном преобразовании Fe^{2+} в Fe^{3+} [18]. А селен и цистеин образуют селеноцистеиновый модуль белка GPX4, который ингибирует образование Fe^{2+} -зависимых АФК, препятствуя ферроптозу. Исследования в области биохимии мозга позволяют предполагать, что глутатионпероксидаза 4 (GPX4) оказывает нейропротекторное действие и необходима для сохранения когнитивных функций, об этом свидетельствуют результаты исследований, демонстрирующие дегенерацию гиппокампа по типу БА, в то время как повышение экспрессии GPX4 вызывает замедление ухудшения когнитивных функций [19].

На данный момент известен механизм такого процесса, как ферроптоз – железозависимое перекисное окисление липидов, которое приводит к гибели клеток. Ферроптоз – уникальный механизм клеточной смерти, который был открыт недавно – в 2012 году [20]. Регулировать данный механизм могут несколько клеточных метаболических путей: окислительно-восстановительный гомеостаз, активность митохондрий, метаболизм аминокислот, липидов и сахаров и, наконец, метаболизм железа [21, 22]. При накоплении железа и насыщении железосвязывающих комплексов Fe^{2+} накапливается в виде нестабильного пула железа, участвуя при этом в реакции Фентона, генерируя активные формы кислорода (АФК) и в дальнейшем LPO (Lethal Lipid Peroxide) [23, 24], что в итоге и приводит к ферроптозу. Реакция Фентона представляет собой взаимодействие Fe^{2+} и H_2O_2 , вследствие чего образуются ионы железа (III) и две гидроксильные группы. В отличие от других классических видов гибели клетки, ферроптоз не сопровождается накоплением аутофагических вакуолей, однако ему присущи следующие процессы: разрыв внешней мембраны митохондрий, нормальный размер ядра, отсутствие конденсации хроматина, накопление железа и перекисное окисление липидов, образование активных форм кислорода и истощение запасов глутатионпероксидазы 4 (GPX4) [24]. Активация ферроптоза происходит

из-за накопления железа в клетках, при его активации возникает перекисное окисление липидов: неферментативное и ферментативное; именно перекисное окисление является ключевым сигналом, инициирующим повреждение мембран во время ферроптоза [21, 24]. При ферроптозе со временем истощаются запасы антиоксидантов, что и вызывает нейротоксичность вследствие того, что окисление полиненасыщенных жирных кислот более не нейтрализуется и приводит к образованию токсичных липидных радикалов, что, в свою очередь, способствует гибели здоровых клеток [17].

Циркуляция воспалительных цитокинов интерлейкин(IL)-1, -6 и фактор некроза опухоли-альфа в ЦНС воздействуют на метаболизм железа, вызывая накопление ионов железа в нейронах и микроглии, индуцируют экспрессию DTM1 – трансмембранного белка, участвующего в переносе ионов двухвалентных металлов внутрь клетки, и ингибируя синтез ферропортина, экспортирующего железо из клетки. Данная связь является потенциальным пособником прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, усиливая окислительные повреждения. Стоит упомянуть, что повышенная циркуляция IL-6 наблюдается у людей с повышенным индексом массы тела и ожирением, о подобном мы говорили в начале статьи, предлагаем связать это также с выработкой ранее упомянутого гепсидина, которая может быть опосредована и циркуляцией IL-6.

Еще одной из эндогенных причин изменения метаболизма железа в ЦНС является патологическое накопление нейромеланина, который образуется нейронами из окисленных метаболитов норадреналина и дофамина. Сами нейроны обычно не содержат ферритин, но некоторые нервные клетки при наличии избытка железа способны на синтез нейромеланина, который из клеток в последующем не выводится на протяжении всей жизни. Нейромеланин может связывать железо в головном мозге, что делает глиальные клетки более восприимчивыми к повреждениям, которые вызывают перекисное окисление липидов и ферроптоз [25]. С возрастом в мозге человека накапливаются отложения не только нейромеланина, но и липофусцина [25, 26], о котором в дальнейшем будет написано в данной статье. Миграция при любом заболевании, связанном с патологией ЦНС, воспалительных клеток с периферии способствует накоплению железа, поскольку моноциты, проходящие через ГЭБ, содержат высокую концентрацию лабильного железа и ферритина. Скорее всего, при фагоцитозе макрофаги сами погибают, выбрасывая после смерти содержащееся в них железо, что приводит к каскаду событий, в последующем вызывающих ферроптоз. Ко всему этому при воспалении в ЦНС увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера и, как следствие, облегчение проникновения не только макрофагов, но и макромолекул. В норме же эндотелиоциты ГЭБ способны снижать экспрессию рецепторов трансферрина при повышении концентрации железа в плазме крови, не увеличивая этим самым поступление в

ЦНС железа [27].

Важным маркером не только клеточного старения, но и повреждения тканевых систем является липофусцин (LF) [26, 28]. Особенно важным представляется этот показатель в постмитотических системах, которыми являются нейроны. На данный момент предполагается, что главная причина цитотоксичности липофусцина – это его способность связываться с переходными металлами, имеющимися в организме человека, например железом или медью [28]. Экспериментально подтверждено, что наличие низкомолекулярного железа и воздействие 40% кислорода приводят к накоплению липофусцина [29]. Сам по себе процесс накопления LF опасен для организма и тем, что снижается способность к аутофагоцитозу, и тем, что липофусцин не выводится из клеток экзоцитозом и не поддается расщеплению, т.е. его накопление в клетках постмитотических клетках – неизбежность. Однако перед учеными еще стоит вопрос определения причинно-следственной связи: вызывается ли чрезмерное накопление липофусцина возрастным снижением активности лизосомальных ферментов или же чрезмерное накопление липофусцина вызывает дисфункцию лизосомальной деградации. На данный момент можно сказать, что увеличение накопления LF связано не только с возрастом, но и с некоторыми клеточными процессами, такими как: отмирание нейронов, ассоциированное с различными родами энцефалопатиями [29], активацией глиальных клеток и их пролиферацией; дефицит витамина E; лизосомные болезни, митохондриальная дисфункция; но ведущей причиной является наличие в клетках двухвалентного железа, которое необходимо для образования не только липофусцина, но и АФК [30].

Заключение. Данные, полученные в ходе последних исследований, позволяют предположить, что основным механизмом повреждения нервной ткани при нейродегенерации является ферроптоз, что делает очень перспективным дальнейшее изучение механизмов гибели клеток по данному типу, а также дает надежду, что при дальнейшем изучении этого вопроса будет создано потенциальное лекарство, предотвращающее гибель клеток ЦНС при нейродегенеративных заболеваниях. Однако для каждого заболевания характерен отличный от других механизм нарушения метаболизма железа. Интересным является и тот факт, что при нарушении метаболизма железа возникает и нарушение метаболизма других металлов, таких как медь, что вносит изменения в процессы митохондриального дыхания и окисления F^{2+} .

Сведения, полученные в ходе литературного обзора, дают возможность полагать, что воспаление, локализующееся в рамках ЦНС, приводит к накоплению железа в определенных зонах мозга. А сопутствующие проблемы: ожирение, несбалансированное питание и иное – ускоряют патологические изменения, вызываемые ферроптозом. Также на метаболизм железа в ЦНС могут влиять наличие повреждения ГЭБ, повышение экспрессии DTM1. В связи с этим

перспективным методом лечения при заболеваниях нервной системы, связанных с нейродегенерацией, могут служить фармакотерапии, включающие в себя препараты для выведения металлов из уязвимых участков ЦНС, например из гиппокампа при болезни Альцгеймера. Подающие надежду данные о роли белка GPX4 в нейропротекции позволяют выдвигать предположения о том, что наличие функциональной системы с достаточным уровнем глутатиона и селена, необходимых для синтеза GPX4, способно если не предотвращать ферроптоз, то замедлять процесс его протекания. Еще одним перспективным методом может являться повышение уровня гепсидина в ГЭБ. Возможным нарушением, приводящим к отложению железа в ЦНС, может служить нарушение в деградации белков, что приводит к образованию гидрофобных комплексов, а в дальнейшем и сильно сшитых материалов – липофусцинов. Скорее всего, процессы ферроптоза и накопления липофусцинов тесно связаны: при ферроптозе образуется большое количество АФК и, как следствие, запускается множество процессов неадекватного окисления, при накоплении гранул LF, способных связываться с валентными металлами, в клетке уменьшается деградация окисленных белков, а также увеличивается образование свободных радикалов. Это делает привлекательными изучение процессов образования и накопления липофусцинов, их взаимодействия с другими белками, ассоциированными с нейродегенеративными заболеваниями (A β , α -syn и гиперфосфорилированный TAU), а также разработку комбинированной терапии с хелаторами железа для устранения накоплений LF в клетках.

Список литературы

1. Tarnacka B., Jopowicz A., Maślińska M. Copper, iron, and manganese toxicity in neuropsychiatric conditions // International journal of molecular sciences. 2021. Vol. 22. no. 15. P. 7820. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22157820>.
2. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С. 5-9.
3. Tran D., DiGiacomo P., Born D.E., Georgiadis M., Zeineh M. Iron and Alzheimer's disease: from pathology to imaging // Frontiers in Human Neuroscience. 2022. Vol. 16. P. 838692. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.838692>.
4. Huang X., Cuajungco M.P., Atwood C.S., Hartshorn M.A., Tyndal, J.D., Hanson G.R., Bush A.I. Cu (II) potentiation of Alzheimer A β neurotoxicity: correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction // Journal of Biological Chemistry. 1999. Vol. 274. no. 52. P. 37111-37116. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.52.37111>.

5. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries // *Blood*. 2013. Vol. 121. no. 14. p. 2607-2617.
DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-453522>.
6. Mantadakis E., Chatzimichael E., Zikidou P. Iron deficiency anemia in children residing in high and low-income countries: risk factors, prevention, diagnosis and therapy // *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2020. Vol. 12. no. 1.
DOI: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.041>.
7. Елисеева Т. Железо (Fe) для организма—30 лучших источников и значение для здоровья // *Журнал здорового питания и диетологии*. 2021. Т. 4. №. 18. С. 66-75.
8. Стуклов Н.И., Гуркина А.А., Ковальчук М.С., Кислый Н.Д. Современные представления о механизмах всасывания железа: активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации // *Терапия*. 2023. Т. 9. №. 4. С. 119-129.
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.119-129>.
9. Pasricha S.R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., Swinkels D.W. Iron deficiency // *The Lancet*. 2021. Vol. 397. no. 10270. P. 233-248.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0).
10. Alshwaiyat N.M., Ahmad A., Wan Hassan W., Al-Jamal H. A. Association between obesity and iron deficiency // *Experimental and therapeutic medicine*. 2021. Vol. 22. no. 5. P. 1268.
DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10703>.
11. Sanad M., Osman M., Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: A case control study // *Ital J Pediatric*. 2011. Vol. 37. P. 1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-34>.
12. Chhabra R., Saha A., Chamani A., Schneider N., Shah R., Nanjundan M. Iron pathways and iron chelation approaches in viral, microbial, and fungal infections // *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13. no. 10. P. 275. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph13100275>.
13. Liu, W., Zhang, S., Nekhai, S. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival // *Current clinical microbiology reports*. 2020. Vol. 7. P. 13-19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40588-020-00140-w>.
14. Ward R.J., Zucca F.A., Duyn J.H., Crichton R.R., Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders // *The Lancet Neurology*. 2014. Vol. 13. P. 1045–1060.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70117-6).
15. LeVine S.M. Exploring Potential Mechanisms Accounting for Iron Accumulation in the Central Nervous System of Patients with Alzheimer’s Disease // *Cells*. 2024. Vol. 13. no. 8. P. 689.
DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13080689>.
16. Ryan F., Zarruk J.G., Lößlein L., David S. Ceruloplasmin plays a neuroprotective role in

cerebral ischemia // *Frontiers in neuroscience*. 2019. Vol. 12. P. 988.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00988>.

17. Yang W.S., Stockwell B.R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation // *Trends in cell biology*. 2016. T. 26. №. 3. p. 165-176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>.

18. David S., Jhelum P., Ryan F., Jeong S.Y., Kroner A. Dysregulation of iron homeostasis in the central nervous system and the role of ferroptosis in neurodegenerative disorders // *Antioxidants & redox signaling*. 2022. Vol. 37. no. 1-3. P. 150-170. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0218>.

19. Zhou R.P., Chen Y., Wei X., Yu B., Xiong Z.G., Lu C., Hu W. Novel insights into ferroptosis: Implications for age-related diseases // *Theranostics*. 2020. Vol. 10. no. 26. P. 11976. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.50663>.

20. Li J., Cao F., Yin H.L., Huang Z.J., Lin Z.T., Mao N., Wang G. Ferroptosis: past, present and future // *Cell death & disease*. 2020. Vol. 11. no. 2. P. 88.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>.

21. Dusek P., Hofer T., Alexander J., Roos P.M., Aeseth J.O. Cerebral iron deposition in neurodegeneration // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. no. 5. P. 714.

DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12050714>.

22. Рева И.В., Ямамото Т., Гульков А.Н., Язутано Такафуджи, Балдаев С.Н., Пикула К.С., Индык М.В., Лемешко Т.Н., Вершинина С.С., Багрянцев В.Н., Рева Г.В. Нейропротекторная роль hydrogen peroxide // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018. № 12-2. С. 346-352. DOI: <https://doi.org/10.17513/mjpf.12537>.

23. Jiang X., Stockwell B.R., Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease // *Nature reviews Molecular cell biology*. 2021. Vol. 22. no. 4. P. 266-282.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8>.

24. Jin X., Tang J., Qiu X., Nie X., Ou S., Wu G., Zhang R., Zhu J. Ferroptosis: Emerging mechanisms, biological function, and therapeutic potential in cancer and inflammation // *Cell Death Discovery*. 2024. Vol. 10. no. 1. p. 45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01825-7>.

25. Fabio A.Z., Juan S-A., Emanuele F., Patricia M., Irmgard P., David S., Tadeusz S., Luigi C., Luigi Z. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 2017. Vol. 155. P. 96-119.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.012>.

26. Moreno-García A., Kun A., Calero O., Medina M., Calero M. An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration // *Frontiers in neuroscience*. 2018. Vol. 12. P. 464. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00464>.

27. Urrutia P., Pabla A., Andres E., Tapia V., P. Mena N., Arredondo M., Gonzales-Billaut C., T. Nunez M. Inflammation alters the expression of DMT 1, FPN 1 and hepcidin, and it causes iron

accumulation in central nervous system cells // *Journal of neurochemistry*. 2013. Vol. 126. no. 4. P. 541-549. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.12244>.

28. Höhn A. Jung, T., Grimm, S., Grune, T. Lipofuscin-bound iron is a major intracellular source of oxidants: role in senescent cells // *Free Radical Biology and Medicine*. 2010. Vol. 48. no. 8. P. 1100-1108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.01.030>.

29. Höhn A., Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy // *Redox biology*. 2013. Vol. 1. no. 1. P. 140-144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.01.006>.

30. Barbouti A., Nefeli L., Dimitris V., Vlasios G., Konstantinos E., Panagiotis K., Vassilis G.G., Dimitrios G. Implication of dietary iron-chelating bioactive compounds in molecular mechanisms of oxidative stress-induced cell ageing // *Antioxidants*. 2021. Vol. 10. no. 3. P. 491. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030491>.