

## СЕРУМЕН ХЕПСИДИН И ОКСИДАТИВЕН СТРЕС ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В. Манолов<sup>1</sup>, С. Хаджидекова<sup>2</sup>, Ю. Петрова<sup>3</sup>, М. Петрова<sup>3</sup>, В. Василев<sup>4</sup>, Л. Трайков<sup>3</sup> и К. Цачев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ – София

<sup>2</sup>Катедра по медицинска генетика, МУ – София

<sup>3</sup>Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по неврология, МУ – София

<sup>4</sup>Клинична лаборатория и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска“ – София

## SERUM HEPSCIDIN AND OXIDATIVE STRESS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

V. Manolov<sup>1</sup>, S. Hadjidekova<sup>2</sup>, Yu. Petrova<sup>3</sup>, M. Petrova<sup>3</sup>, V. Vasilev<sup>4</sup>, L. Traykov<sup>3</sup> and K. Tzatchev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, MU – Sofia

<sup>2</sup>Department of Medical Genetics, MU – Sofia

<sup>3</sup>Clinic of Neurology, University Hospital "Aleksandrovska", Department of Neurology, MU – Sofia

<sup>4</sup>Clinical Laboratory and Clinical Pharmacology, University Hospital "Aleksandrovska" – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p>	<p>Кислородът е необходим за енергийния метаболизъм и нормалното функциониране на повечето еукариотни организми. Той частично се редуцира в дихателната верига, в ниско съдържание на супероксид, основен свободен радикал, който може да се превърне в други форми на реактивни кислородни видове. Свободните радикали могат да преминават свободно през клетъчните и ядрени мембрани, и окисляват биомакромолекулите. Липидната пероксидация, причинена от тях, води до промяна в пермеабилитета на мембраната. Най-поразителен ефект на стареене в резултат на оксидативен стрес може да бъде описан при невродегенеративните заболявания, свързани с нарушена обмяна на микроелементите. При стареенето в мозъка се наблюдава натрупване на редокс-метали (мед, желязо и цинк). Това прави мозъка по-склонен за развитие на невродегенерация. Невродегенеративните заболявания са състояния, при които нервната система прогресивно и необратимо се влошава. Те са често късна проява на разстройствата, типизирани от болестта на Алцхаймер, Паркинсонова болест, болест на Huntington и амиотрофична латерална склероза. Хепсидинът е ключов регулаторен протеин, който контролира чревната абсорбция на желязо и разпределението му в организма. Оксидативният стрес играе важна роля при невронните увреждания, причинени от церебрална исхемия. Свободното желязо се увеличава значително по време на исхемия и е отговорно за окислителното увреждане на мозъка. Желязото, най-увреждащият мозъка метал, играе критична роля при невронните увреждания, причинени от оксидативен стрес.</p>
<p><b>Ключови думи:</b></p>	<p>оксидативен стрес, невродегенеративни заболявания, хепсидин, микроелементи, болест на Алцхаймер, паркинсонова болест, болест на Хънтингтон, амиотрофична латерална склероза</p>
<p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p><i>Д-р Виктор Манолов, дм, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МУ, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 928, e-mail: victhedoc2@yahoo.com</i></p>
<p><b>Abstract:</b></p>	<p>Oxygen is needed for energy metabolism and normal functioning of most eukaryotic organisms. It is partially reduced in the respiratory chain to low superoxide free basic radical which can be converted into other forms of reactive oxygen species. Free radicals can pass freely through the cell and nuclear membranes and oxidize bio-macromolecules. Lipid peroxidation caused by them leads to a change in permeability of the membrane. The most striking effect of aging due to oxidative stress can be described in neurodegenerative diseases associated with disturbed metabolism of microelements. Upon aging in the brain accumula-</p>

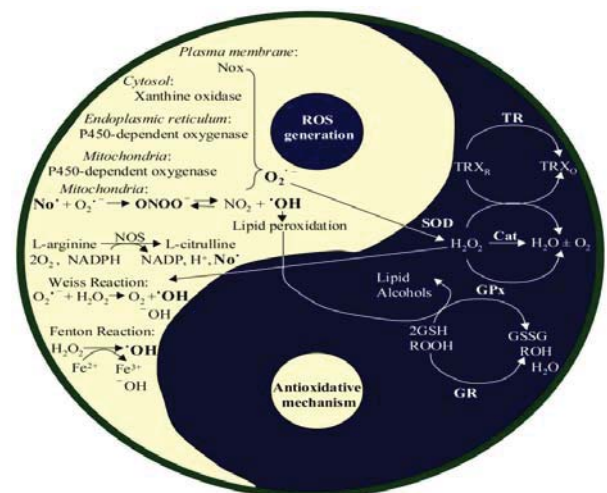
<p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>tion of redox metals (copper, iron and zinc) was observed. This makes the brain more likely to develop neurodegeneration. Neurodegenerative diseases are conditions, in which the nervous system progressively and irreversibly deteriorates. Neurodegenerative diseases are often late manifestation of disorders typified by Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Hecpudin is a key regulatory protein that controls the intestinal iron absorption and its distribution in the body. Oxidative stress plays an important role in neuronal damage caused by cerebral ischemia. Free iron is significantly increased during ischemia and is responsible for the oxidative damage of the brain. Iron, the most brain damaging metal, plays a critical role in neuronal damage caused by oxidative stress.</p> <p>oxidative stress, neurodegenerative diseases, hepcidin, trace elements, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis</p> <p><i>Victor Manolov, MD, PhD, Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, MU, 1, Sv. G. Sofiyski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 928, e-mail: victhedoc2@yahoo.com</i></p>
--	---

Кислородът е необходим за енергийния метаболизъм и нормалното функциониране на повечето еукариотни организми. Той частично се редуцира в дихателната верига, в ниско съдържание на супероксид, основен свободен радикал, който може да се превърне в други форми на реактивни кислородни видове (ROS). Клетъчният метаболизъм може да генерира други свободни радикали от азот, класифицирани в семейството на реактивни азотни видове (RNS). ROS и RNS във физиологични концентрации медирират различни нормални функции като регулиране на трансдукционния сигнал, индукция на митогенен отговор, участие в защитата срещу инфекциозни агенти и др.

ROS са балансирани с антиоксидантни системи за запазване на постоянно ниво в организмите. Тези антиоксидантни системи са ензимни и неензимни. Нарушаването на баланса от свръхпроизводството на ROS и/или намаляване на антиоксидантите се нарича оксидативен стрес. При тези условия голямото количество свободни радикали могат свободно да преминават през плазмената мембрана, да увредят клетъчната мембрана чрез липидна пероксидация, да променят сигнала и структурните протеини, което довежда до окисляване на РНК/ДНК и прекъсване на транскрипцията, като настъпва генна мутация.

ROS включва свободни радикали, като супероксиден анионен радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), хидроксилни радикали ( $\cdot OH$ ) и нерадикален водороден пероксид ( $H_2O_2$ ). Тъй като реактивни азотни междинни продукти (RNI) участват в регулацията на апоптозна или некрозна клетъчна смърт, те са също важни радикали. Те включват различни форми на азотен

оксид ( $NO^{\cdot}$ ), нитроксиден анион ( $NO^{\cdot-}$ ) и нитрозониев катион ( $NO^+$ ), и пероксинитрит ( $ONOO^{\cdot}$ ).



Фиг. 1. ROS и антиоксидантни системи в клетките [по J. Li et al., 2013]

Реактивните кислородни видове (ROS) могат да бъдат получени от различни места в клетката. Клетката се защитава от прекомерно количество ROS чрез потискане на неговите нива от два редокс буфера (глутатион (GSH) и тиоредоксин (TRX)) и антиоксидантни ензими, включително супероксид дисмутаза (СОД), каталаза (CAT), тиоредоксин редуктаза (TR) и глутатион пероксидаза (GPx). В клетката супероксид дисмутаза (SOD) първо превръща  $O_2^{\cdot-}$  в  $H_2O_2$ , и след това каталаза (Cat) ензимно превръща  $H_2O_2$  в  $H_2O$  и  $O_2$ . В буферната система на GSH, GPx преобразува  $H_2O_2$  в  $H_2O$  и  $O_2$ , като GSH се преобразува в неговата окислена дисулфидна форма (GSSG). GSSH се намалява от глутатион редуктаза (GR), за да се регенерира GSH за повторна употреба. В буферната система на TRX, TRX в редуцирана форма ( $TRX_R$ ) се окислява до окислен тиоредокс ( $TRX_O$ ) по време на разграждането на  $H_2O_2$  и след това се редуцира чрез TR. Освен ROS,  $NO^{\cdot}$  също ензимно се генерира от азотен оксид синтаза (NOS), и по-нататък взаимодейства с  $O_2^{\cdot-}$  за производството на  $ONOO^{\cdot}$ .

За да се ограничи прекомерното натрупване на ROS в организма, съществуват ензимна както и неензимни системи за поддържане на ROS баланс. Ензимните антиоксидантни защити (фиг. 1) включват SOD, глутатион пероксидаза (GPx), тиоредоксин редуктаза (TR) и каталаза (CAT) [1]. SOD преобразува  $O_2^{\cdot-}$  до  $O_2$  и  $H_2O_2$ . GPx допълнително разрушава пероксиди ( $H_2O_2$  и органичен пероксид ROOH), образувайки  $H_2O$  в присъствието на глутатион (GSH). Тиоредоксин редуктазата (TR) има също съществено значение за поддържането на ниски нива на  $H_2O_2$  от превръщането му в  $H_2O$  и  $O_2$  [2, 3]. CAT, друг ензим, който може да конвертира  $H_2O_2$  до  $H_2O$  и  $O_2$ , присъства в клетките на всички аеробни бактерии, растения и животни. В допълнение към системите за ензимна отбрана, в човешкия организъм функционират и неензимни антиоксиданти, за ограничаване на прекомерното натрупване на ROS. Те включват (но не се ограничават до) аскорбинова киселина (витамин С),  $\alpha$ -токоферол (витамин Е), глутатион (GSH) и флавоноиди [4].

Витамин С е мощен антиоксидант, който неутрализира свободните радикали, като предоставя един електрон. Витамин Е е мастноразтворим витамин, чиято основна антиоксидантна функция е защита срещу липидната пероксидация, предоставяйки антиоксидантен ефект с висока ефективност чрез спиране образуването на ROS от мембрани, подложени на липидната пероксидация. GSH е много широко разпространен в цитоплазмата, ядрата и митохондриите. Той реагира с радикал и се превръща в thiyl-радикал. Последва образуване на нерадикален продукт – окислен глутатион (GSSG). Флавоноидите са най-важните полифеноли в качеството на антиоксиданти за прекратяване на веригата реакции, при които се образуват свободни радикали. Флавоноидите спират окисляването на липидите и други молекули от бързото преобразуване на водородните атоми в радикали. Известни са и много други неензимни антиоксиданти, като селен, каротеноиди, липоева киселина, коензим Q, мелатонин, и др. [1, 4].

ROS при нормални условия регулира физиологичните функции на организма. Въпреки това при свръхнатрупване на ROS, причинено от загуба на баланса между производството и отстраняването му, води до сериозни вредни ефекти върху клетките, органите и тялото, феномен, известен като оксидативен стрес. Оксидативен стрес може да настъпи при натрупване на ROS при различни условия, като напр. травма, възпаление, стареене, хронични заболявания и др. Натрупване на ROS и оксидативен стрес може да се дължат на намалената способност на ор-

ганизма за премахване на ROS. Например намаляването на нивото на GSH, важен вътреклетъчен антиоксидант, причинява редокс-дисбаланс при много заболявания, като например болестта на Паркинсон, HIV инфекция, чернодробно заболяване и кистична фиброза, и др. [5-7].

Свободните радикали могат да преминават свободно през клетъчните и ядрени мембрани, и окисляват биомакромолекулите. Липидната пероксидация, причинена от ROS, води до промяна в пермеабилитета на мембраната [8]. Окислението на аминокиселинни остатъци (особено цистеинови) води до образуването на протеин-протеинови напречни връзки, а оттам – до дисфункция на самите протеини. Окислението на киназа и фосфатаза дисрегулира сигналните пътища.

Невродегенеративните заболявания са състояния, при които нервната система прогресивно и необратимо се влошава. Към групата на невродегенеративните заболявания спадат болест на Алцхаймер (AD), Паркинсонова болест (PD), болест на Huntington (HD), амиотрофична латерална склероза (ALS).

AD е зависещо от възрастта, хронично невродегенеративно заболяване, водеща причина за деменция сред възрастните хора и четвъртата най-честата причина за смърт в западния свят [9-11]. Отличителен белег на AD патологията е атрофия на мозъка след постепенна загуба на клетките в ЦНС. Характерни неврофибриларни възли и невронни плаки се наблюдават след настъпването на смъртта.

PD е друго невродегенеративно заболяване на ЦНС, засягащо милиони от по-възрастното население, като в повечето случаи, настъпва след 50-годишна възраст. Още в началото на заболяването най-очевидните симптоми са тремор, ригидност, забавяне на движенията и трудност при ходене, промяна на походката. Моторните симптоми при PD са резултат от бавната дегенерация на допамин-генерираните неврони в субстанция nigra на базалните ганглии, регион на средния мозък, което води до прогресивна загуба на мускулна координация и баланс [12].

HD се характеризира с необичайни неволеви гърчещи движения, наречени хорей. Представява невродегенеративно генетично заболяване, което засяга мускулните координации и води до когнитивен упадък и психиатрични проблеми. Въпреки че физическите симптоми на HD може да започнат във всяка възраст от ранна детска до дълбока старост, обикновено началото е между 35- и 44-годишна възраст. Различни медицински образни подходи като компютърна томография (СТ) и ядрено-магнитен резонанс (MRI)

могат да покажат атрофия на ядрата на опашката и стриатума при това заболяване [13, 14].

Приблизително 90-95% от случаите с ALS са спорадични, като фамилната (или наследствена) ALS, представлява останалите 5-10%. В патогенезата на ALS, се приема, че водещо е увреждането на моторните неврони в първичната моторна кора, кортикоспиналните пътища, мозъчния ствол и гръбначния мозък, което води до мускулна слабост, типична за ALS.

Тъй като ROS са отговорни за невротоксичността при редица невродегенеративни заболявания, контролът на заболяването се фокусира върху антиоксидантите като превантивни и терапевтични молекули. Те включват витамин С, витамин Е, глутатион, коензим Q (CoQ), каротиноиди, мелатонин, и др. [15].

Балансът между производството и елиминирането на ROS е от съществено значение за поддържане на неговото физиологично ниво и нормалните функции на организма. ROS се генерират на различни места в клетката, особено в митохондриите. Съществуват ензимни и неензимни системи за поддържане на постоянни нива на ROS. При ниски нива на ROS организмът не може да извършва определени физиологични функции. Обратно, високите нива на ROS водят до функциониране в условия на оксидативен стрес.

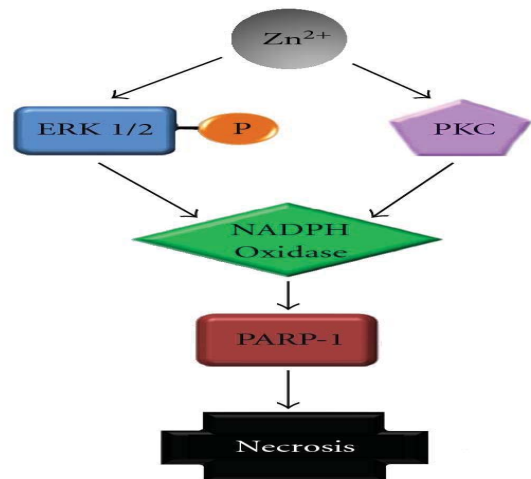
При оксидативен стрес високите ROS нива променят всички биомолекули, причинявайки липидна пероксидация, нарушена транскрипция на РНК и увреждане на ДНК с настъпване на мутации. Ролята на ROS при окислението на протеини е в основата на невродегенеративните заболявания. ROS посредничат и/или предизвикват невротоксичност. Свободните радикали преминават през плазмената мембрана и водят до клетъчна смърт. ROS води до стареене на организма.

### Металобиология и невродегенеративни заболявания (AD, PD, MS и ALS).

Най-поразителен ефект на стареене може да бъде описан при невродегенеративните заболявания, свързани с нарушена обмяна на микроелементите. При стареенето в мозъка се наблюдава натрупване на редокс-метали (мед, желязо и цинк). Това настъпва поради увеличената концентрация на метали, преминаващи кръвно-мозъчната бариера (BBB) при свързване на невронната среда с кръвоносните съдове. Това прави мозъка по-склонен за развитие на невродегенерация [16].

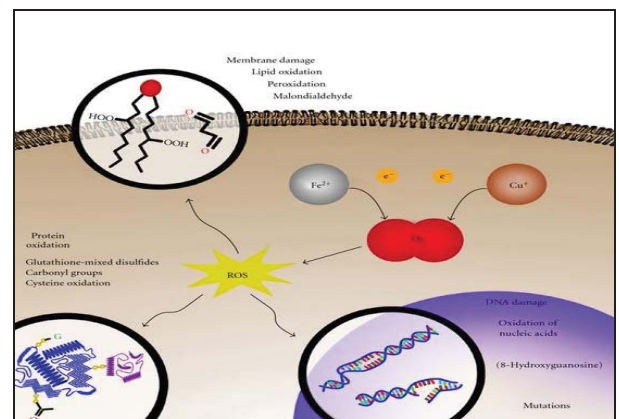
AD се характеризира с отлагане на амилоидни плаки от амилоид-хелатиращ  $\beta$ -пептид (A $\beta$ )

с преходни метални йони ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$ ). Токсичността на A $\beta$  се дължи на хистидинови остатъци в позиции 6, 13 и 14, които са структурен източник за позициониране на преходен метал. Свързването на  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  води до токсични химически реакции, промяна в окислението на двата метала, производство на  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присъствието на преходни метали и най-накрая дава токсични свободни  $\text{OH}^\cdot$  радикали [17].



Фиг. 2. Клетъчна смърт, индуцирана от цинк [по А. Melo et al., 2011]

Цинкът модулира протеин кинази, които активират NADPH оксидаза и PARP-1, което води до клетъчна некроза

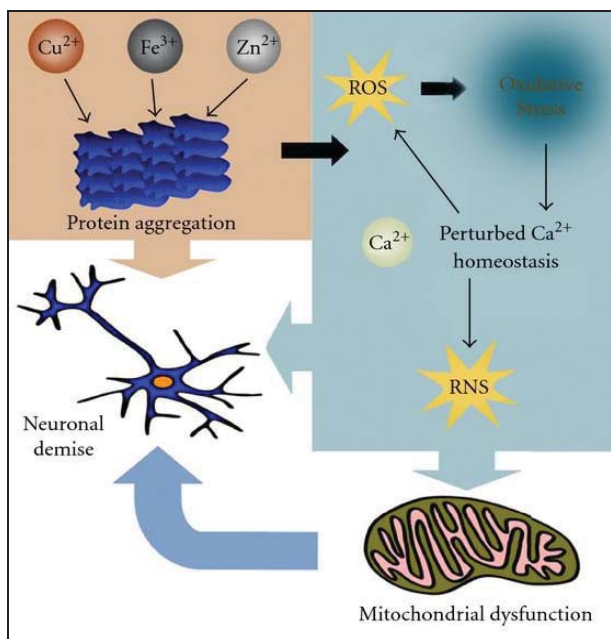


Фиг. 3. Окислително увреждане, индуцирано от преходни метали [по А. Melo et al., 2011]

Желязото и медта може да намалят кислорода, което води до образуване на ROS и последващо окисление на протеини, липиди и нуклеинови киселини

PD се характеризира с отлагане на включени тела (телца на Леви) на  $\alpha$ -синуклеин в субстанция nigra, която е повсеместно изразена в мозъка, и мутации в този протеин са представени при фамилните форми на AD [18]. Допаминът има роля на невротрансмитер, но в същото време е много добър метален хелатор и донор

на електрони, които определят условия *in vivo* за генериране на токсични свободни радикали. Той има висока склонност да се координира с  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  и намаляване на метали, за начало на реакцията на Фентън за генериране на  $\text{H}_2\text{O}_2$  [19]. Мутации в  $\alpha$ -синуклеин протеина играят роля при модулиране на допаминова активност, но в отрицателен порядък се иницира невронално цитоплазмено натрупване и взаимодействието на допамин с желязо, поражда производството на ROS [20]. Пример за това е загубата на невромеланиновите клетки от субстанция nigra при PD пациент. Невромеланинът е тъмнокафяв пигмент с неизвестна функция, но се предполага, че той натрупва редокс метали в мозъка при стареене и би трябвало да е продукт на допамин-редокса [21].



Фиг. 4. Невронална смърт при болест на Алцхаймер [по A. Melo et al., 2011]

Патологичното взаимодействие на мозъчната тъкан с преходни метали предизвиква оксидативен стрес, нарушена клетъчна хомеостаза и енергиен метаболизъм, което от своя страна генерира повече ROS съответно води до невронална смърт

MS се характеризира като автоимунно невронно заболяване, което причинява демиелинизация на централната нервна система (ЦНС). Нарушените обмяна на желязо и метаболизъм на ROS са основни фактори в патогенезата на болестта. Високото съдържание на липиди, генерирани от миелин и олигодендроцити, води до масивно натрупване на желязо и други метали, тъй като редокс-металите действат като катализатор за тази „липидна фабрика“. Плаката с отлагане на желязо в миелиновата обвивка е в основата

на възпалителна реакция, която предизвиква натрупване на възпалителни клетки като тъканни макрофаги и Т-клетки, които влизат в ЦНС и причиняват увреждането и демиелинизацията [22].

При ALS, като MS, по-ниските моторни неврони от гръбначния мозък и мозъчната кора са увредени в резултат отлагане на протеини в нервната тъкан във връзка с токсични реакции от мутирала супероксид дисмутаза (SOD), ензим, свързан с Cu/Zn редокс металобиология [23]. Усилването на токсичната функция на мутирала SOD се дължи на загуба на активните страни за свързване с Cu, което води до превръщане на SOD в прооксидант протеин, който участва в производството на ROS [24].

Невродегенеративните заболявания, свързани с оксидативен стрес, са не само причинени от нарушена обмяна на микроелементите, но съществуват и генетични доказателства, предполагащи, че лицата, свързани с някои видове генетични мутации, са по-податливи да получат неврологична патология в сравнение с тези с нормален генетичен профил. Пациенти с мутации на HFE гена (при хемохроматоза) са с по-голяма вероятност за развитие на оксидативен стрес и свръхнатрупване на желязо, водещо до невропатология [25, 26]. Метаболизмът на микроелементите е комбинирано взаимодействие между геннообусловен синтез на металоензими и внос на металите с храната. Всеки дисбаланс на това взаимодействие благоприятства нерегулирана клетъчна металобиология с последстващи невродегенеративни процеси.

Хепсидинът е ключов регулаторен протеин, който контролира чревната абсорбцията на желязо и разпределението му в организма [27]. Той е пептиден хормон, който се синтезира в черния дроб в отговор на редица сигнали, включително и нивата на желязо в организма. Хепсидинът функционира чрез свързване и инициализиране деградация на молекулата на феропортина, единствения известен експортер на желязо. Феропортинът е разположен трансмембранно в дуоденалните ентероцити, макрофаги и хепатоцити. Той регулира трансфера на клетъчното желязо в плазмата от тези клетки [28, 29]. Като малък пептид, който не изглежда да е свързан в голяма степен с плазмените протеини, хепсидинът се елиминира от плазмата чрез бъбреците чрез феропортин-медирирани ендцитоза и протеолиза. Съответно, концентрациите на плазмените нива на хепсидина могат да се увеличават при болестни процеси, които намаляват клирънс на хепсидина от бъбреците [30]. Високите нива на желязо в циркулацията стимулират синтеза на хепсидин в черния дроб. По-

вишеният хепсидин намалява чревната абсорбция на желязо и блокира износа му от тъканните депа – така се избягва свръхнатрупване на желязо в организма. От друга страна, понижените нивата на желязо потискат синтеза на хепсидин, а това стимулира усвояването на желязото през дуоденалните ентероцити и освобождаването му от тъканните депа. Еритропоетични стимулатори [29, 31] и хипоксия [32] също негативно регулират хепсидина с цел увеличаване наличието на желязо за еритропоезата. В допълнение към увеличените циркулиращи нива на желязо възпалителни цитокини са мощни стимулатори на синтеза на хепсидин, които играят основна патогенна роля във функционалния недостиг на желязо при анемия на хроничните заболявания (АХЗ).

Оксидативният стрес играе важна роля при невронните увреждания, причинени от церебрална исхемия. Установено е, че свободното желязо се увеличава значително по време на исхемия и е отговорно за окислителното увреждане на мозъка. Редица механизми са включени в увреждането на мозъка, като оксидативен стрес [33, 34], повишена вътреклетъчна калциева концентрация [35, 36], възпаление [37]. Желязото, най-увреждащият мозъка метал, играе критична роля при невронните увреждания, причинени от оксидативен стрес. Повишеното ниво на хипоксия-индуциращ фактор 1 (HIF-1) е израз на висока секреция на хепсидин [38, 39].

### Благодарности

*Настоящият проект е осъществен с финансовата подкрепа на Медицински университет – София, „Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи научни постижения”, Договор № 4-С/2016 г.*

### Библиография

- Valko M., Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39:44-84.
- Stanley BA, Sivakumaran V, Shi S, et al. Thioredoxin reductase-2 is essential for keeping low levels of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission from isolated heart mitochondria. *J. Biol. Chem.* 2011;286:33669-33677.
- Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic. Biol. Med.* 2013 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036.
- Massaad CA, Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;14:2013-2054.
- Perry TL, Godin DV, Hansen S. Parkinson's disease: A disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci. Lett.* 1982;33:305-310.
- Sian J, Dexter DT, Lees AJ, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann. Neurol.* 1994;36:348-355.
- Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed. Pharmacother.* 2003; 57:145-155.
- Lü JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: Experimental approaches and model systems. *J. Cell. Mol. Med.* 2010;14:840-860.
- Katzman R. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:964-973.
- Smith MA. Alzheimer's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 1998; 42:1-54.
- The World Health Report 2000 – Health systems: Improving performance. (accessed on 8 January 2009). <http://www.who.int/whr/2000/en/>
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008;3: S548-S559.
- Aylward EH, Sparks BF, Field KM, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology.* 2004;63:66-72.
- Kipps CM, Duggins AJ, Mahant N, et al. Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: A tensor based morphometry study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76:650-655.
- Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and cofactors. *Clin. Interv. Aging.* 2007;2:219-236.
- Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism.* 2000;49(2 Suppl 1):27-29.
- Opazo C, Huang X, Cherny R. Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloidamyloid. Cu-dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol, and biological reducing agents to neurotoxic H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.* 2002; 277:40302-40308.
- Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2001; 248:833-840.
- Gerard C, Chehal H, Hugel RP. Complexes of iron (III) with ligands of biological interest: dopamine and 8-hydroxyquinoline-5-sulfonic acid. *Polyhedron.* 1994;13:591-597.
- Lotharius J, Brundin P. Impaired dopamine storage resulting from  $\alpha$ -synuclein mutations may contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11: 2395-2407.
- Wakamatsu K, Fujikawa K, Zucca FA, et al. The structure of neuromelanin as studied by chemical degradative methods. *J. Neurochem.* 2003;86:1015-1023.
- Torben M, Evan HM. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: Review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004 ;1012:14-26.
- Lucie I, Bruijn Megan K, Houseweart Shinsuke K, et al. Cleveland Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science.* 1998;281:1851-1854.
- Valentine JS, Hart PJ. Misfolded CuZnSOD and amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100:3617-3622.
- Gordeuk V, Mukiibi J, Hasstedt SJ, et al. Iron overload in Africa. Interaction between a gene and dietary iron content. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326:95-100.

26. Hely MA, Fung VS, Morris JG. Treatment of Parkinson's disease. J. Clin. Neurosci. 2000; 7:484-494.
27. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. Blood 2011; 117:4425-4433.
28. Ramey G, Deschemin JC, Durel B. Heparin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. Haematologica 2010; 95:501-504.
29. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. Am. J. Hematol. 2012 Apr; 87(4): 392-400.
30. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Heparin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2009; 4:1051-1056.
31. Tanno T, Porayette P, Sripichai O. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. Blood 2009; 114:181-186.
32. Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. Cell Cycle 2008; 7:28-32.
33. Peeters-Scholte C, Koster J. Neuroprotection by Selective Nitric Oxide Synthase Inhibition at 24 Hours After Perinatal Hypoxia-Ischemia. Stroke 2002, 33:2304-2310.
34. Aki HS, Fujita M, Yamashita S, et al. Elevation of jugular venous superoxide anion radical is associated with early inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in fore-brain ischemia–reperfusion rats. Brain Res. 2009, 1292: 180-90.
35. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. Physio. I Rev. 2008, 88: 581-609.
36. Tacchini L, Gammella E, De Ponti C, et al. Role of HIF-1 and NF-κB Transcription Factors in the Modulation of Transferrin Receptor by Inflammatory and Anti-inflammatory Signals. J. Biol. Chem. 2008, 283:13.
37. Amantea D, Bagetta G, Tassorelli C, et al. Identification of distinct cellular pools of interleukin-1β during the evolution of the neuroinflammatory response induced by transient middle cerebral artery occlusion in the brain of rat. Brain Res. 2010, 1313:11.
38. Viatte L, Lesbordes-Brion JC, Lou DQ, et al. Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice. Blood 2005, 105:4861-4864.
39. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. J. Clin. Invest 2002, 110: 1037-1044.

Постъпил за печат на 26 януари 2017 г.



Михаил Боянов  
**Ендокринни заболявания  
на хипоталамуса и хипофизата –  
клинични основи**

Централна медицинска библиотека  
София, 2017

Книгата е посветена на най-честите ендокринни заболявания на хипоталамо-хипофизната област. В относително съкратен вид са представени най-важните съвременни данни, които да позволят на читателя да разбере същността на често срещаните в практиката нозологични единици и принципите на тяхното повлияване. Книгата е ориентирана към различни читатели – основно ендокринолози от практиката, както и млади лекари, подготвящи се за изпит за зачисляване по специалността

„Ендокринология и болести на обмяната“. Книгата би могла да бъде полезна и за студенти или лекари от други специалности (интернисти, неврохирурзи и други) за разширяване и допълване на познанията им. Тя няма за цел да бъде част от поредицата разширени български ендокринологични ръководства, а по-скоро да замести празнотата до появата на още по-подробно изложение, третиращо заболяванията на хипоталамо-хипофизната област.