

ՀՏԴ 616.895.4-07

Կենսաբանական մետաղների դերը քրոնիկ ցավի և դեպրեսիայի ձևավորման արմատներում

Լ. Մ. Մելիքյան

ՀՀ ԳԱԱ Լ. Ս. Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

Բանալի բառեր. կենսաբանական մետաղ, միկրո- և մակրոտարրեր, ցավազգայուն կենտրոններ, սննդի ռաֆինացում

Օրգանիզմը կարող է պահպանել առողջ վիճակը և իր գործունեությունը, քանի դեռ առկա են բնությունից տրված՝ օրգանիզմին անհրաժեշտ սննդային միավորները: Վերջին տասնամյակներում մարդկանց հասանելի սնունդը լի է էներգիայով՝ ածխաջրեր, ճարպեր, սակայն պակաս է տարրերով, որոնք մասնակցում են նյութափոխանակությանը և կատարում բազում որոշիչ գործառնություններ: Սննդի ռաֆինացումը՝ գտումը, անմիջապես չի ազդում առողջ օրգանիզմի վրա: Նրա ազդեցությունը դանդաղ է ու կործանարար: Ձտված սննդում բացակայում են կենսաքիմիական նշանակություն ունեցող հանքանյութերի և վիտամինների մեծ մասը, որոնք չեն կարող գոյանալ օրգանիզմում: Ստորև քննարկվում են դեպրեսիայի էվոլյուցիոն նշանակությունը, իմուն համակարգի ներգրավվածությունն այս ախտաբանության մեջ, կենսաբանական մետաղների մոտավոր տեղաբաշխումը գլխուղեղում՝ մատնանշելով նրանց կարևորությունը նյարդային համակարգի համար, և ռաֆինացումը ներկայացվում է որպես «պարարտ հող» վերոնշյալ ախտաբանության առաջացման համար:

Դեպրեսիան՝ որպես խումբը ինֆեկցիայից պաշտպանելու էվոլյուցիոն մեխանիզմ

Տրամադրության անկումը՝ դեպրեսիան, կարող է զուգակցել տարբեր սոմատիկ և պսիխիկ հիվանդություններ, ինչպես նաև արտահայտվել որպես ուրույն դրսևորում: Մեծամասամբ օրգանիզմում բացասական փոփոխություններն ավելանում են տարիքի մեծացմանը զուգահեռ: Այս հիվանդությունը՝ որպես ուրույն դրսևորում, հավասարապես առկա է թե՛ երիտասարդ, թե՛ մեծահասակ տարիքում, որը

հիմք է հանդիսացել էվոլյուցիոն բժշկությանը տալ վարկածներ, որոնք մեկնաբանում են դեպրեսիան՝ որպես հարմարվողական մեխանիզմ շրջապատող միջավայրում օրգանիզմի կենսագործունեության համար [20,22]: Ինչպես ֆիզիկական ցավն է պաշտպանում հյուսվածքները վնասակար գործոններից, այնպես էլ «հոգեբանական ցավի» հիպոթեզը մեկնաբանում է, որ դեպրեսիան կարծես ազդակ է այս կամ այն գործողությունից խուսափելու համար, որոնք կարող են հետագայում վնասակար լինել օրգանիզմի համար [36]: «Վարքագծային անջատման մոդել», օրգանիզմն ընկնում է այս վիճակի մեջ, երբ բախվում է մեծ ռիսկերի ու ծախսերի, քան պարզևատրումն է տվյալ գործունեության համար [13]: «Վերլուծական մտածողության վարկածը» ենթադրում է, որ դեպրեսիան ուղղված է ուշադրությունը սևեռելուն և դժվարին խնդիրը լուծելուն [2]: «Հարմարվողականության խանգարում» հիպոթեզը գտնում է, որ դեպրեսիան պաշտպանական, հարմարվողական մեխանիզմ է, սակայն երբ այն հեշտ է առաջանում, ինտենսիվ ու երկարատև է, ապա այս ժամանակ խոսքը վերաբերում է հարմարվողականության խանգարմանը [10,21]: Ըստ «Ինֆեկցիայի կանխարգելում» վարկածի՝ դեպրեսիան էվոլյուցիոն հարմարվողական պրոցես է, որը պաշտպանում է վարակվածին և նրա շրջապատը ինֆեկցիայի ժամանակ. անշարժությունը կիսնայի վարակվածի էներգիան, որ իմուն համակարգն արդյունավետ աշխատի, իսկ նրա սոցիալական, բնական մեկուսացումը կկանխի վարակի տարածումը: Քրոնիկ բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ նույնպես առաջանում է այսպիսի վիճակ: Այս հիվանդությունների ժամանակ արտադրվում են բորբոքային ցիտոկիններ, որոնք, փոխազդելով նորադրենալինային, սերոտոնինային և դոֆամինային համակարգերի հետ, առաջացնում են տրամադրության խանգարում [6, 29]: Կրկին եթե վերլուծվեն վերոնշյալ մեխանիզմները, ապա ակնհայտ է, որ այստեղ ադապտացիոն մեխանիզմի խանգարում կա՝ օգտակարից մինչև հիվանդություն:

Բորբոքային և ցավային միջնորդանյութերի փոխկապակցվածությունը

Ֆիզիկական ցավը, հոգեբանական ցավը և դեպրեսիան կոմպլեքս համախտանիշներ են, որոնք ընդունակ են փոխազդելու մեկը մյուսի վրա: Տրամադրության հիվանդագին խանգարումների ժամանակ հոգեբանական ցավը հիվանդների մոտ դոմինանտ ախտանիշ է: Ընդ որում հիվանդների նկարագրությամբ այն ավելի անտանելի է, քան ֆիզիկական ցավը [24]: Պոզիտրոն էմիսիոնային (PET) և ֆունկցիոնալ-մագնիսառեզոնանսային շերտագրության (fMRI) մեթոդներով հետազոտության տվյալները ցույց են տվել, որ հոգեբանական ցավի ժամանակ գործում են գլխուղեղի այն կենտրոնները, որոնք ակտիվ են

ֆիզիկական ցավի ժամանակ: Բացառություն է կազմում սոմատոսենսոր կեղևը, որի ակտիվության առկայությունը մյուս կենտրոնների հետ բնորոշ է ֆիզիկական ծագման ցավին: Գլխուղեղի ակտիվացած կենտրոնների զուգադիպությունը մեծ է հոգեբանական և քրոնիկական ցավի ժամանակ [17,34]: Մինչ նոցիցեպտիվ մանրաթելերն արձագանքում են ֆիզիկական և քիմիական ազդակներին, նրանց ակտիվությունը և նյութափոխանակությունը խորապես փոխվում են հյուսվածքների վնասման և բորբոքման հետևանքով առաջացած միջնորդանյութերից՝ ռեակտիվ **թթվածնի տեսակներ, պրոտոն, կինիններ, պրոստանդիններ, ադենոզինեոֆոսֆատ, ինտերլեյկիններ** և այլն [9]: Անկախ ցավի տեսակից, սուր կամ քրոնիկական, ծայրամասային կամ կենտրոնական, նոցիցեպտիվ կամ նեյրոպաթիկ, ցավային համախտանիշի հիմքում ընկած է բորբոքային պատասխանը: Ցավային ընկալիչների ակտիվացումը, ցավային ազդակների հաղորդումը, մոդուլյացիան, նեյրոպլաստիկությունն ու կենտրոնական սենսիտիզացիան բորբոքային պատասխանի մեկ շարունակականություն են կազմում [23]: Դեպրեսիայով հիվանդների ենթախմբում գլխուղեղի և ծայրամասային արյան մեջ հայտնաբերվել են բորբոքային ցիտոկինների մակարդակի բարձրացում, դրանց ազդանշանային ուղիների ինդուկցիա, ինչպես նաև տարբեր իմունային բջիջների ենթաբազմությունների ակտիվացում: C-ռեակտիվ սպիտակուցը, ուռուցքային նեկրոզի գործոնը, ինտերլեյկին-1 β և ինտերլեյկին-6 -ը, ըստ երևույթին, առավել արժանահավատ բարձրացած բորբոքային մարկերներն են դեպրեսիայով հիվանդների ծայրամասային արյան մեջ [18]: Այսպիսով, բորբոքային, ցավային և տրամադրության պաթոլոգիական պրոցեսների ժամանակ ներդրողիական և կենսաքիմիական մակարդակներով առկա է ախտաբանական պրոցեսների նմանակերպություն:

Միկրոտարրերի տեղաբաշխումը գլխուղեղում

Միկրոտարրերը որոշիչ դեր են խաղում բազմաթիվ կենսաքիմիական գործընթացներում հիմնականում որպես վիտամինների և ֆերմենտների բաղադրիչներ: Փոքր, ֆիզիոլոգիական քանակությամբ մետաղական իոններն ունեն պաշտպանիչ հատկություններ, իսկ մետաղների ավելցուկային մակարդակը հանգեցնում է օքսիդատիվ վնասվածքի, այդ պատճառով մետաղական իոնների հոմեոստազը կարևոր է ուղեղի պատշաճ գործունեության համար: Գլխուղեղում երկաթն ամենաբարձր կոնցենտրացիա ունեցող հետքային մետաղն է, որին հաջորդում է ցինկը, այնուհետև՝ պղինձը [30, 31]: Երկաթը, լինելով կոֆակտոր միելինի սինթեզում, թթվածնային մետաբոլիզմում,

կարևոր դեր է խաղում նյարդային համակարգում: Այն հիմնականում շատ է ուղեղի այն շրջաններում, որոնք պատասխանատու են շարժիչ գործառնությունների համար, որտեղ հայտնաբերվել է երկուսից երեք անգամ ավելի մեծ քանակություն [39]: Ընդ որում գորշ նյութի կառուցվածքներն ավելի շատ երկաթ են պարունակում, քան սպիտակ նյութի կառուցվածքները [28]: Հաջորդը՝ ցինկը, կայունացնում է սպիտակ նյութի կառուցվածքը, հետևաբար՝ կենտրոնացած է սպիտակ նյութի մեջ [28]: Այս մետաղի բարձր մակարդակները հայտնաբերվել են հիպոկամպում և ամիգդալայում, որոնք հարուստ են ցինկերգիկ նեյրոններով [19]: Ինչպես երկաթը և ցինկը, պղինձը նույնպես տարբեր էնզիմների կոմպոնենտ է: Պղնձի մեծ քանակներ հայտնաբերվել են Սև նյութում, Կապույտ բծում, հիպոկամպում և ուղեղիկում [3,7, 37]: Բացի այդ թալամուսում պղնձի պարունակությունն ամենացածրն է [33]:

Բազմաթիվ ուսումնասիրություններ հաղորդում են կլինիկական դեպրեսիայի և ցինկի պակասի սերտ կապի մասին [4,15,16]: Ավելին, ցույց է տրվել, որ դեպրեսիվ ախտանիշների խստությունը և շիժուկի ցինկի մակարդակը հակադարձ համեմատական են: Բացի այդ, Ca, Fe և Se մակարդակների իջեցվածությունը հաղորդվել է որպես հետձնդաբերական դեպրեսիայի ռիսկի գործոն: Ի հակադրություն, կապարի մակարդակները զգալիորեն բարձր են եղել տվյալ պաթոլոգիայում [15, 26]: Տարբեր ներդրողական հիվանդությունների ժամանակ ստացվել են կենսաբանական մետաղների նորմայից փոփոխված որոշակի պատկերներ: Արդյոք այդ փոփոխությունները պատճառ են, հրահրիչ ազդակ գենետիկ նախատրամադրվածության հետ կամ հիվանդության հետևանք, ամբողջովին պարզ չէ [25]: Փորձարկումները ցույց են տվել ցինկի, մագնեզիումի, պղնձի հականոցիցեպտիվ էֆեկտները էքսպերիմենտալ, ցավային մոդելների վրա [35]: Հայտնի է, որ վիտամին D-ի ընդունումը նպաստում է անհրաժեշտ տարրերի (կալցիում, մագնեզիում, պղինձ, ցինկ, երկաթ ու սելեն) կլանմանը և յուրացմանը, ինչպես նաև թունավոր տարրերի կլանմանը (ինչպիսիք են կապարը, մկնդեղը, ալյումինը, ստրոնցիումը): Սակայն անհրաժեշտ տարրերի բավարար քանակությունը կանխում է թունավոր մետաղների կլանումը [32]: Վերջին ժամանակների ուսումնասիրությունները բացահայտել են զուգորդություն վիտամին D-ի ցածր մակարդակի և նյարդահոգեբանական խանգարումների միջև [11]: Վիտամին D-ի ցածր մակարդակները ներգրավված են տարբեր, քրոնիկ, ցավային ախտաբանական վիճակների մեջ: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վիտամին D-ն ունի անատոմիական, հորմոնալ, նյարդաբանական և իմունոլոգիական ազդեցություն ցավի դրսևորման վրա, դրանով իսկ որոշակի դեր է խաղում քրոնիկ ցավային վիճակ-

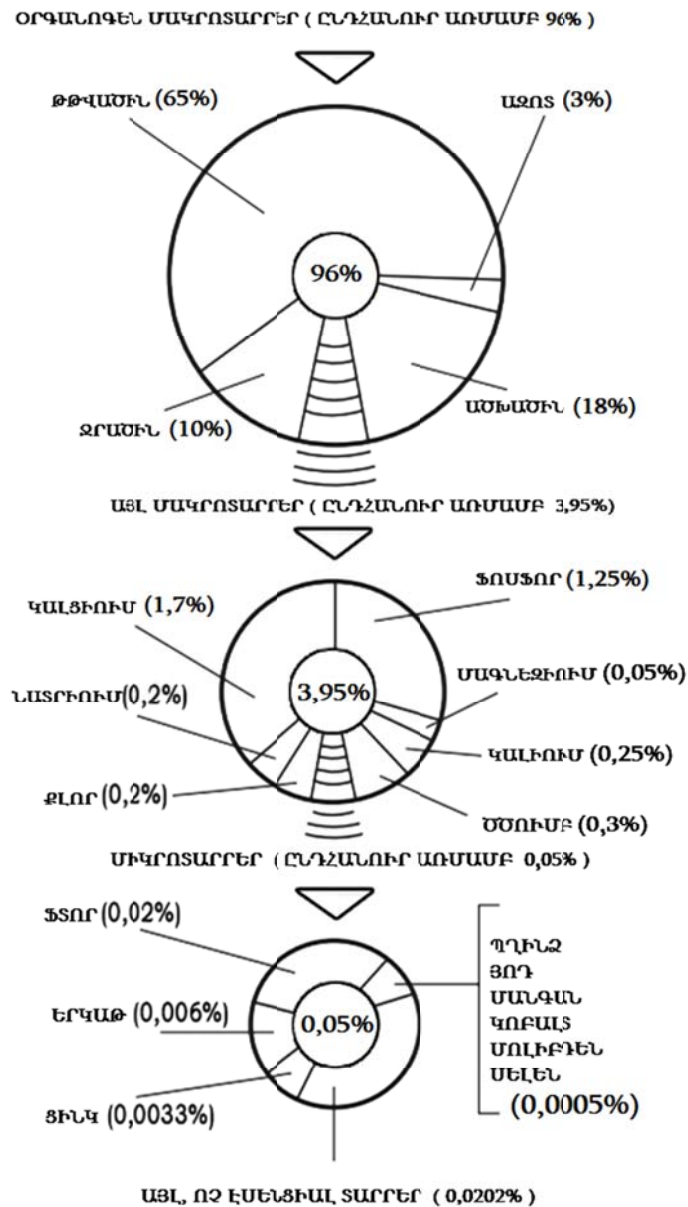
ների և հարակից հիվանդությունների առաջացման և պահպանման մեջ [5,12,27]:

Ինքնավերականգնման ունակություն

Օրգանիզմում բոլոր հյուսվածքները ձգտում են հոմեոստազի՝ բնականոն վիճակում գտնվելու և գործելու հատկությամբ: Ամեն վնասող ազդակից, ախտաբանական վիճակից հետո հյուսվածքներն ինքնավերականգնվում են և անցնում նորմալ կենսաբանական գործունեության: Տարբեր հիվանդությունների ժամանակ թաքնված և շղարշված են այն գործոնները, որոնք նպաստել են հիվանդության առաջացմանը: Այդ նախադրյալները հնարավոր է լինեն նախատրամադրվածությունը, քրոնիկ սթրեսը, օրգանիզմի գործունեությանն անհրաժեշտ կենսաբանական նյութերի պակասը: Վերևում ներկայացված փաստարկները վկայում են այն մասին, որ տրամադրության դեպրեսիվ խանգարումը յուրահատուկ աուտոփնոն հիվանդություն է, որի ժամանակ գերզգայուն իմունիտետի թիրախ են դառնում նյարդային համակարգի ցավազգայուն կենտրոնները: Իմունիտետը նորմալում զանազանում է սեփական և օտար բջջային միավորները: Աուտոփնոն հիվանդությունների ժամանակ խախտված է այդ հատկությունը: Միկրոգլիան կենտրոնական նյարդային համակարգի իմունային բջիջներն են և առանցքային դեր են խաղում ուղեղի բնականոն գործունեության համար: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ միկրոգլիայի ֆունկցիաների խախտումը կապված է մի շարք նյարդաբանական և հոգեբուժական հիվանդությունների հետ, ինչպիսին է օրինակ դեպրեսիան: Այս առումով տվյալ հիվանդությունները «միկրոգլիոպաթիաներ» են [8]: Միկրոգլիան ունի ակտիվության հոմեոստատիկ որոշակի վիճակ: Այդ մակարդակից ավելի թե՛ ակտիվացումը, թե՛ պասիվացումը պայմանավորված են ախտաբանական վիճակներով [38]: Այսպիսով, տրամադրության խանգարումների ախտածնության մեջ կարևոր օղակ է կազմում իմուն համակարգը, որին ինքնակարգավորման և վերականգնման օժանդակություն է անհրաժեշտ:

Ռաֆինացումը՝ որպես սննդային միավորների դեֆիցիտի պատճառ

Սննդի ժամանակակից արդյունաբերության մեջ զտելու անհասկանալի միտում կա: Սննդի գտումը երրորդական, չորրորդական հարցեր է լուծում՝ տեսքը, ֆիզիկական հատկությունները և այլն, այնինչ համային և առողջարար առաջնային որակների կորուստ է տալիս:



Ռաֆինացված սննդի օգտագործումն ազդում է դանդաղորեն: Նրա հետևանքներն անմիջապես չեն երևում: Ռաֆինացումից հետո ստացված ալյուրում, հետևաբար՝ նրանից պատրաստված հացամթերքում, նվազագույնը չորս անգամ պակասում են տասից ավելի տարատեսակ վիտամիններ, միկրո- և մակրոտարրեր: Այս դեֆիցիտը չի փոխհատուցվում նույնիսկ ալյուրի արհեստական հարստացումից հետո [14]: Նույն վիճակն է շաքարի, աղի և բազմաթիվ այլ մթերքների արտադ-

րության մեջ: Խոշոր աղի հաճելի համային հատկությունները պայմանավորված են անհրաժեշտ միկրո- և մակրոտարրերի առկայությամբ, քանի որ այն քիչ է գտված: Այս ամենը մարդկանց մեծամասնության մոտ հանգեցնում է կենսական անհրաժեշտ միավորների պակասի, որոնք պետք է ապահովեն օրգանիզմի նորմալ աշխատանքը: Բազմաթիվ հեղինակներ նշում են, որ դեպրեսիայի ընթացքն այնպես բարենպաստ չէ, ինչպես նախկինում համարվում էր: Եթե հիսունական թվականներին հիվանդների 80%-ը ապաքինվում էր, անցյալ դարի վերջում դեպրեսիաների մոտ 40%-ը ձեռք է բերել սրացումների երկարատև դրվագներով քրոնիկ, կրկնվող բնույթ [1]: Հետաքրքիր զուգահեռություն է վերջին տասնամյակներում է սկսել սննդի համատարած ռաֆինացումը: Օգտակար հանքանյութերի պակասն իր հերթին բերում է վնասակար, ծանր մետաղների ավելացման: Այսպիսի դեֆիցիտը նույնիսկ գենետիկորեն առողջ մարդու մոտ կարող է առաջացնել հիվանդագին շեղումներ, և ավելի ծանր կլինի ժառանգական հակվածություն ունեցողների համար:

Անկասկած, սննդի որակը մեծ նշանակություն ունի առողջության համար: Նույնիսկ բավարար քանակով անորակ սնունդ ընդունելով՝ առաջանում է կարևոր կենսաբանական միավորների քաղց: Պակասություն է առաջանում հուզական և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո: Չեն բացառվում ժառանգական գործոնները, որոնք զգայուն են դարձնում օրգանիզմը տարրերի փոխանակության առումով: Օրգանիզմին անհրաժեշտ կենսաբանական նյութերի քանակային պատկերը բժշկական ոլորտում պետք է առաջին հերթին հաշվի առնել: Դեպրեսիայով տառապող անձանց մոտ պետք է հետազոտել հնարավոր դեֆիցիտները, թե՛ միներալների, թե՛ նրանց յուրացմանը նպաստող վիտամին D-ի, որպեսզի վերոնշյալ ախտաբանության ժամանակ բուժումն արդյունավետ լինի:

Մարդու օրգանիզմին անհրաժեշտ քիմիական տարրերի տոկոսային կազմը՝ ըստ զանգվածի: Միկրոտարրերը թեև կազմում են 0,05%-ից քիչ մաս, այնուամենայնիվ հսկայական ազդեցություն ունեն օրգանիզմի բոլոր գործառույթների վրա: Միկրոտարրերի մեծ մասը միջնորդում են կենսաքիմիական ռեակցիաներին՝ գործելով որպես բազմաթիվ ֆերմենտների կոֆակտոր կամ կատալիզատոր:

Ընդունված է 28.06.21

Роль биологических металлов в основе формирования хронической боли и депрессии

Л.М.Меликян

Из 118 известных элементов периодической системы минимум 20 составляют структурные и функциональные компоненты организма человека. Кроме 20, некоторые элементы, предположительно, играют определенную роль в биохимической деятельности. О, Н, С и N составляют 96% массы человека. Остальные 16 элементов, хотя и составляют 4 % массы, но имеют равное биологическое значение. Имеются сведения о том, что при нейродегенеративных и нейропсихиатрических заболеваниях центральной нервной системы или вне ее в организме нарушается баланс металлических ионов. Эти изменения необходимо учитывать в первую очередь для эффективного лечения.

The Role of Biological Metals in the Roots of the Formation of Chronic Pain and Depression

L.M. Melikyan

At least 20 of 118 known elements of the periodic table, are structural and functional components of the human body. Some elements, except 20 ones, supposably have a certain role in biochemical activity. O, H, C, and N make up 96% of a person's weight. The remaining 16 elements, although they make up 4 % of the mass, have an equal biological value. There are facts that in neurodegenerative and neuropsychiatric diseases, the balance of metal ions in the body is disturbed in the central nervous system or outside of it . These changes must be taken into account in the first place in order to take effective therapeutic measures.

Գրականություն

1. *Шмунк Е. В.* Факторы, оказывающие влияние на клинику и течение депрессивных расстройств. Социальная и клиническая психиатрия, 2009, т. XIX, с.87.
2. *Andrews P.W., Thompson J.A.* The bright side of being blue: depression as an adaptation for analyzing complex problems_. Psychological Review, 2009, vol. 3, pp. 620- 654.
3. *Becker J. S., Zoriy M., Becker J. S., Pickhardt C. and Przybylski M.* Determination of phosphorus and metals in human brain proteins after isolation by

- gel electrophoresis by laser ablation inductively coupled plasma source mass spectrometry. *J. Anal. Atom. Spectrom.* 2004, vol.1, pp.149–152.
4. *Cope E. C., Levenson C. W.* Role of zinc in the development and treatment of mood disorders. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2010, vol. 6, pp. 685–689.
 5. *Cutolo M., Paolino S., Sulli A., Smith V., Pizzorni C., Serio B.* Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2014, vol. 7, pp. 39–46.
 6. *Dantzer E.* Cytokines and depression: an update. *Brain, Behavior and Immunity*, 2002, vol. 5, pp. 501–502.
 7. *Davies K. M., Hare D. J., Cottam V., Chen N., Hilgers L., Halliday G., et al.* Localization of copper and copper transporters in the human brain. *Metallomics*, 2013 vol.5, pp. 43–51.
 8. *Deng S.L., Chen J.G., Wang F.* Microglia: A Central Player in Depression. *Curr. Med. Sci.*, 2020, vol.3, pp.391-400.
 9. *Dray A.* Inflammatory mediators of pain. *Br. J. Anaesth.*, 1995, vol. 2, pp.125–131.
 10. *Gilbert P.* Evolution and depression: issues and implications. *Psychological Medicine*, 2006, vol. 3, pp. 287–297.
 11. *Harms L. R., Burne T. H., Eyles D. W., McGrath J. J.* Vitamin D and the brain. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, vol. 4, pp. 657-669.
 12. *Holick M. F.* Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 2007, vol 3, pp. 266–281.
 13. *Henriques G.* Depression: Disease or behavioral shutdown mechanism. *Journal of Science and Health Policy*, 2000, vol.1, pp. 152–165.
 14. *Jones J.M., Reicks M., Adams J., Fulcher G., Marquart L.* Becoming Proactive With the Whole-Grains Message. *Nutr Today*, 2004, vol. 1, pp.10-17.
 15. *Manser W. W., Khan M. A. and Hasan K. Z.* Trace element studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders. *J. Pak. Med. Assoc.*, 1989, vol. 10, pp. 269–274.
 16. *McLoughlin I. J., Hodge J.S.* Zinc in depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.*, 1990 vol.6, pp. 451-453.
 17. *Meerwijk E.L., Ford J.M., Weiss S.J.* Brain regions associated with psychological pain: implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging Behav.*, 2013, vol. 1, pp.1-14.
 18. *Miller A., Raison C.* The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, pp. 22–34.
 19. *Mocchegiani E., Bertoni-Freddari C., Marcellini F., and Malavolta M.* Brain, aging and neurodegeneration: Role of zinc ion availability. *Prog. Neurobiol.*, 2005, vol. 6, pp. 367–390.
 20. *Neese R.M.* Evolutionary Explanations for Mood and Mood Disorders. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Mood Disorders*, 2005, Chapter 10, pp. 159–175.
 21. *Nesse R.M.* Is Depression an Adaptation? *Archives of General Psychiatry*, 2000, vol. 1, pp.14–20.
 22. *Nettle D.* Evolutionary origins of depression: a review and reformulation. *Journal of Affective Disorders.*, 2004, vol. 2, pp. 91–102.
 23. *Omoigui S.* The biochemical origin of pain: Inflammatory profile of pain syndromes. *Med. Hypotheses*, 2007, vol. 6, pp. 1169-1178.

24. *Osmond H., Mullaly R., Bisbee C.* The pain of depression compared with physical pain . Practitioner, 1984, pp. 849–853.
25. *Pfaendera S., Grabrucker A. M.* Characterization of biometal profiles in neurological disorders, Metallomics, 2014, vol. 6, pp. 960-977 .
26. *Pick M. E., Edwards M., Moreau D. and Ryan E. A.* Assessment of diet quality in pregnant women using the Healthy Eating Index, J. Am. Diet. Assoc. 2005, vol. 2, pp. 240–246,
27. *Plotnikoff G. A., Quigley J. M.* Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003, vol. 12, pp. 1463–1470.
28. *Popescu B. F., George M. J., Bergmann U., Garachtchenko A. V., Kelly M. E. R., Nichol H., et al.* Mapping metals in Parkinson's and normal brain using rapid-scanning x-ray fluorescence. *Phys. Med. Biol.*, 2009, vol. 3, pp. 651–663.
29. *Raison C.L., Miller A. N.* The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense. *Molecular Psychiatry*, 2013, vol. 8, pp. 15–37.
30. *Ramos P., Santos A., Pinto N.R., Mendes R., Magalhães T., Almeida A.* Anatomical region differences and age-related changes in copper, zinc, and manganese levels in the human brain. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2014, vol.2, pp. 190–201.
31. *Ramos P., Santos A., Pinto N.R., Mendes R., Magalhães T., Almeida A.* Iron levels in the human brain: A post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2014, vol. 28, pp.13–17.
32. *Schwalfenberg G.K., Genuis S.J.* Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine. *The Scientific World Journal*, 2015, vol.3, pp. 1- 8.
33. *Smeyers-Verbeke J., Defrise-Gussenhoven E., Ebinger G., Löwenthal A. and Massart D. L.* Distribution of Cu and Zn in human brain tissue. *Clin.Chim. Acta*, 1974, vol. 3, pp. 309–314.
34. *Steven Mee, Blynn G. Bunney, Christopher Reist, Steve G. Potkin, William E. Bunney* Psychological pain: A review of evidence, *Journal of Psychiatric Research*, 2006, vol. 8, pp. 680–690.
35. *Tamba B.I., Leon M.M, Petreus T.* Common Trace Elements Alleviate Pain in an Experimental Mouse Model. *Journal of Neuroscience Research*, 2013, vol. 4, pp. 554–561.
36. *Thornhill N., Thornhill R.* An evolutionary analysis of psychological pain following human (Homo sapiens) rape . *J. Comp. Psychol.*, 1991, vol.3, pp. 243–252.
37. *Warren P. J., Earl C. J. R., and Thompson H. S.* The distribution of copper in human brain. *Brain* 1960, vol. 83, pp. 709–717.
38. *Yirmiya R., Rimmerman N., Reshef R.* Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci.*, 2015, vol.10, pp.637-658.
39. *Zecca L., Youdim M. B., Riederer P., Connor J. R., and Crichton R. R.* Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders . *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004, vol. 5, pp. 863-873.