

УДК 616.8-092

Метаболические предикторы ишемического инсульта: протеин С, D-димеры, макро- и микроэлементы (обзор литературы)

Клименко Л.Л.¹, Скальный А.В.^{2,4}, Благодоров М.Л.², Мазилина А.Н.^{2,3}, Буданова М.Н.¹, Грабеклис А.Р.^{2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова» Российской академии наук.

119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4, корп. 1.

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Федеральное государственной бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России».

119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Гематологические нарушения и гиперкоагуляционные состояния лежат в основе механизма ишемизации мозговой ткани. На образование и структуру фибрина влияют двухвалентные ионы, что в конечном итоге приводит к изменению вязкости крови, тромбоцитозу и нарушению процесса свертывания. Изменение макро- и микроэлементного баланса служит маркером нейротрофических нарушений в работе мозга задолго до их клинических проявлений: дисбаланс металло-лигандного гомеостаза является неблагоприятным фоном для дебюта ишемического инсульта. Поэтому исследование многоступенчатых гомеостатических механизмов, обеспечивающих связь кровоснабжения мозга с его метаболизмом и функцией, является ключевым пунктом при анализе патогенетических процессов нарушения мозгового кровообращения. Высокая энергетическая потребность мозга зависит от нормального кровоснабжения и постоянной регионарной перфузии. В многофакторной системе свертывания крови ключевое место занимают специфические белки – протеин С и D-димеры, а также макро- и микроэлементы.

Ключевые слова: ишемический инсульт; протеин С; D-димеры; макроэлементы; микроэлементы.

Для цитирования: Клименко Л.Л., Скальный А.В., Благодоров М.Л., Мазилина А.Н., Буданова М.Н., Грабеклис А.Р. Метаболические предикторы ишемического инсульта: протеин С, D-димеры, макро- и микроэлементы (обзор литературы). Патогенез. 2020; 18(4): 16-24.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.16-24

Для корреспонденции: Мазилина Аксана Николаевна, e-mail: gman65@mail.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 02.07.2020

Metabolic predictors of ischemic stroke: Protein C, D-dimers, macro- and microelements (review)

Klimenko L.L.¹, Skalny A.V.², Blagonravov M.L.², Mazilina A.N.^{2,3}, Budanova M.N.¹, Grabeklis A.R.^{2,4}

¹ N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Science, Kosygina Str. 4 Bldg. 1, Moscow 119991, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya Str. 6, Moscow 117198, Russian Federation

³ Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the Federal Biomedical Agency of Russia, Malaya Pirogovskaya Str. 1a, Moscow 119435, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Hematological disorders and hypercoagulability underlie the mechanism of brain ischemia. The formation and structure of fibrin are affected by divalent ions, which ultimately leads to changes in blood viscosity, thrombocytosis, and coagulopathy. Changes in the balance of macro- and microelements can predict neurotrophic disorders in the brain long before their clinical manifestation, since the disturbed metal-ligand homeostasis is an unfavorable factor for the onset of ischemic stroke. Thus, studying the multi-stage homeostatic mechanisms for the interplay of cerebral circulation and brain metabolism and function is essential for understanding the pathogenesis of cerebrovascular disorders. Normal blood supply and constant regional perfusion provide for the high brain demand for energy. Specific proteins, including protein C and D-dimers, as well as macro- and microelements, play a key role in the multifactorial coagulation system.

Key words: ischemic stroke; protein C; D-dimers; macro elements; trace elements.

For citation: Klimenko L.L., Skalny A.V., Blagonravov M.L., Mazilina A.N., Budanova M.N., Grabeklis A.R. [Metabolic predictors of ischemic stroke: Protein C, D-dimers, macro- and microelements (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(4): 16-24 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.16-24

For correspondence: Mazilina Aksana Nikolaevna, e-mail: gman65@mail.ru

Funding: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Received: 02.07.2020

Введение

Актуальная проблема ишемии головного мозга в течение многих лет находится в центре внимания неврологов и специалистов смежных специальностей. Это обусловлено как сложностью медицинского аспекта проблемы, так и рядом социальных факторов, высокой частотой инвалидизации и смертности от ишемического инсульта, тенденцией к омоложению контингента больных с острой ишемией головного мозга. Гематологические нарушения и гиперкоагуляционные состояния лежат в основе механизма ишемизации мозговой ткани. На образование и структуру фибрина влияют двухвалентные ионы, что в конечном итоге приводит к изменению вязкости крови, тромбоцитозу и нарушению процесса свертывания. Изменение макро- и микроэлементного баланса служит маркером нейротрофических нарушений в работе мозга задолго до их клинических проявлений: дисбаланс металло-лигандного гомеостаза является неблагоприятным фоном для дебюта ишемического инсульта [1-3]. Таким образом, исследование многоступенчатых гомеостатических механизмов, обеспечивающих связь кровоснабжения мозга с его метаболизмом и функцией, является ключевым пунктом при анализе патогенетических процессов нарушения мозгового кровообращения [4, 5].

Протеин С и D-димеры, как репрезентативные биомаркеры ишемического инсульта

В последние годы существенно вырос интерес исследователей к изучению многофакторной системы свертывания крови, где ключевое место занимают специфические белки – протеин С и D-димеры. Протеин С – активируемый фактор свертывания, D-димеры – нейроспецифические белки, маркеры активации тромбоцитов.

Протеин С – основной физиологический антикоагулянт, который активируется под действием тромбина. При этом он превращается в активированный протеин С, который способен связываться с протеином S (ProS) и расщеплять факторы коагуляции. Активированный протеин С является основным ферментом каскадного пути протеина С, который обеспечивает физиологическую антитромботическую активность крови и обладает также выраженными противовоспалительной и антиапоптозной активностями. Протеин С проявляет антикоагулянтную активность, косвенно активирует фибринолиз, ограничивает размеры тромба. *In vivo* протеин С активируется комплексом тромбина и тромбо-

модулина. Дефицит протеина С связан с высоким риском развития тромбоза и является частой причиной тромбоэмболических заболеваний, в том числе ишемического инсульта [6].

Протеин С относится к врожденным факторам, нарушение работы которых предрасполагает к тромбозу. Эти факторы включают дефекты, влияющие на антикоагулянтные пути свертывания крови, такие как антитромбин III, протеин С и ProS [7].

В исследовании [8] проанализирован генетический механизм нарушения свертываемости крови. Показано, что мутация в одном факторе свертывания FV приводит к устойчивости к активированному протеину С. Поскольку активированный протеин С подавляет факторы свертывания aFV и aFVIII, их персистенция в кровообращении приводит к гиперкоагуляции.

Функция активированного протеина С – опосредованное подавление генерации тромбина посредством протеолитической инактивации активированного фактора V (FVa) и FVIIIa; увеличенный фибринолиз путем нейтрализации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [9].

В экспериментальном исследовании показано, что маркеры коагуляции, включая протеин С и D-димеры положительно коррелируют с возрастом. Активированный протеин С является универсальным и репрезентативным биомаркером, позволяющим четко дифференцировать ишемический и геморрагический инсульт с достоверностью 96 % [10].

Исследования с использованием эмбриональных клеток нервных стеблей и клеток-предшественников человека показали, что протеин С способствует нейрогенезу *in vitro*, а также *in vivo* в модели развития окклюзии средней мозговой артерии. Эти результаты позволяют использовать активированный протеин С для мультиагентной комбинированной терапии при ишемическом инсульте [11].

Таким образом, применение протеина С в терапии острог ишемического инсульта обладает свойством нейропротекции и заменяет комбинированную нейротромбоэктомию или тромболизис [12].

При лечении острог ишемического инсульта рекализация сосудов коррелирует с функциональным статусом, смертностью и другими результатами. Тромболизис с внутривенным тканевым активатором плазминогена имеет множество ограничений, но успехи в развитии механических тромбэктомических устройств привели к большей вероятности реваскуляризации сосудов.

Тем не менее, сохраняется существенное несоответствие между коэффициентами реканализации и коэффициентами благоприятного исхода. Плохое неврологическое восстановление у некоторых пациентов с инсультом, несмотря на успешную реканализацию, подтверждает необходимость адъювантной фармакологической терапии для нейропротекции. Аналоги активированного протеина С оказывают плейотропное противовоспалительное, антиапоптотическое, антитромботическое, цитопротекторное и нейрогенеративное действие при ишемическом инсульте и, таким образом, являются перспективными кандидатами на этот новый подход.

Биомаркеры крови являются экономически эффективным и действенным методом диагностики ишемического инсульта. В систематическом обзоре опубликованной литературы оценивалась диагностическая полезность биомаркеров крови для диагностики и дифференциации этиологии ишемического инсульта. Среди изученных биомаркеров только натрийуретический пептид В-типа (BNP) и D-димер доказали свою клиническую эффективность. Ни у одного из других тестируемых биомаркеров не было последовательных результатов для диагностики подтипов ишемического инсульта. Таким образом, не рекомендуется использовать другие биомаркеры крови для клинических целей: только BNP и D-димер представляют собой оптимальный биомаркер для диагностики и дифференцировки ишемического инсульта [13].

Нейроспецифические белки D-димеры являются маркером активации тромбоцитов. D-димеры появляются в крови как результат деградации поперечно-сшитого фибрина плазмином. Из всех маркеров активации гемостаза D-димеры имеют наиболее длительный период жизни, около 6 часов, что позволяет проводить их определение с наибольшей степенью точности. Избыток D-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина. Отрицательный результат позволяет с достаточной долей вероятности исключить диагноз тромбоза. Введение гепарина сразу вызывает резкое падение уровня D-димера, за которым следует медленное постепенное его снижение. Несмотря на это, уровень D-димера обычно остается выше порогового значения до тех пор, пока не будет назначена терапия непрямыми антикоагулянтами [14].

На фоне терапии непрямыми антикоагулянтами уровень D-димера продолжает снижаться. Однако степень выраженности его падения зависит от индивидуальных особенностей, в том числе от сроков давности тромба и фибринолитической активности, присущей каждому больному. Уровень D-димера у большинства больных, получающих непрямые антикоагулянты, обычно падает ниже порогового значения (менее 500 нг/мл) через 3 месяца [15].

Аномально высокая коагуляция сопровождается повышением концентрации D-димеров в плазме кро-

ви и связана с воспалением при ишемическом инсульте, а также является чувствительным биомаркером и индикатором терапии нарушения свертывания крови [16]. Вследствие этого диагностический алгоритм венозной тромбоэмболии включает в себя D-димеры – основной биомаркер данной патологии [17].

Итак, концентрация D-димера в плазме крови характеризует метаболизм фибрина и обладает уникальным свойством в качестве биомаркера тромбоза. Повышенный уровень D-димера достоверно связан с увеличением частоты ишемического инсульта на фоне сердечной недостаточности. Таким образом, концентрация D-димера имеет прогностическое значение для возникновения ишемических инсультов у пациентов с острой сердечной недостаточностью [18].

У пациентов, получающих терапию антикоагулянтами варфарином, международное нормированное соотношение (МНО) протромбинового времени, как и уровень D-димера, коррелирует с частотой, размером, тяжестью и исходом ишемического инсульта. Поэтому существуют рекомендации для оптимального диапазона МНО, который должен поддерживаться при вторичной или первичной профилактике ишемического инсульта, а также для постоянного мониторинга концентрации D-димера [19].

Уровень D-димера отражает скорость образования тромбов в левом предсердии пациентов с невазкулярной фибрилляцией предсердий. Надлежащая антикоагуляция с варфарином значительно снижает скорость эмболии мозга, уменьшает тяжесть и последующий риск смерти, а также снижает уровень D-димера у пациентов с невазкулярной фибрилляцией предсердий. Показана предсказательная ценность уровня D-димера при тяжелой церебральной эмболии, а также связь между концентрацией D-димера и размером инфаркта мозга [20].

Таким образом, D-димеры являются репрезентативными биомаркерами для персонализированной оценки риска инсульта при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с фибрилляцией предсердий. Именно анализ концентрации D-димеров позволяет оценить степень риска тромбоэмболии и принять решение о начале антикоагуляции для предотвращения риска развития инсульта [21]. Очевидно, что более высокий уровень D-димера связан с более высоким риском развития ишемического инсульта [22]. Известно также, что повышение уровня D-димера ассоциировано с повышением концентрации тромбина-антитромбина III (ТАТ): высокая концентрация D-димера ($p < 0,05$) является предиктором неблагоприятного исхода и долгосрочного результата при остром ишемическом инсульте [23]. Следовательно, высокий уровень D-димера и низкий уровень тромбоцитов являются высокими корреляционными факторами для прогнозирования геморрагических осложнений при ишемическом инсульте [24]. В результате широкомасштабного исследования на большом количестве пациентов ($n = 22207$) было показано, что вероятность острого ишемического инсульта при высоком

уровне D-димера составляла 95% [22]. Маркёры коагуляции или фибринолиза (фибриноген, D-димеры) всегда выше при остром ишемическом инсульте [25].

Макро и микроэлементы в системе свертывания крови при ишемическом инсульте

Нарушение обмена микроэлементов (МЭ) является важным звеном в патогенезе дисциркуляторных заболеваний ЦНС. Оптимизация содержания МЭ является перспективным средством уменьшения апоптоза, что открывает путь к созданию фармакотерапевтических подходов к лечению ишемических заболеваний. Изменение макро- и микроэлементного баланса может служить предвестником нарастающей неоптимальности работы ЦНС и играть роль маркёра нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений. Эссенциальные элементы, поддерживают адаптационные механизмы организма, оказывая антагонистические и синергические взаимодействия на ткань мозга [26].

Цинк защищает эндотелий сосудов при ишемии мозга, однако цинк в нейронах является стимулятором апоптоза и играет важнейшую роль в многочисленных биологических процессах, включая формирование структуры протеина и активность ферментов [27-29]. Как избыток, так и дефицит цинка могут привести к пагубному воздействию на метаболизм мозга и неврологическим заболеваниям.

В работе [30], исследован механизм влияния магния и цинка на процесс фибринолиза. Исследовали влияние различных концентраций (0-20 мкмоль/л) ионов цинка Zn^{2+} в отсутствие и присутствии кальция на гелевой структуре, образованной в очищенных фибриноген-ферментных системах. Результаты показали, что время свертывания уменьшается с увеличением концентрации Zn^{2+} . При более высоких концентрациях Zn^{2+} образуются более толстые волокна фибрина. Скорость расщепления протеазой гамма-цепи фибрина увеличивается в десять раз за счет добавления ионов цинка. Протеаза представляет собой цинксодержащий металлофермент, и высокая скорость расщепления обусловлена связыванием гистидина с цинком D-димером. Ионы цинка вызывают искажение пептидной цепи, создавая новую восприимчивую к протеазе структуру [31].

Известно, что цинк является важным медиатором гемостаза и тромбоза. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что дефицит цинка связан с кровотечениями и нарушениями свертываемости крови, а также служит эффектором коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза. Цинк связывает многочисленные белки плазмы и модулирует их структуру и функцию. Активированные тромбоциты секретируют цинк в локальном микроокружении, что приводит к тому, что концентрация цинка увеличивается в непосредственной близости от тромба.

Таким образом, роль цинка зависит от микроокружения. Это свойство цинка позволяет ему регулировать гемостаз и тромбоз в пространстве и времени. Цинк регулирует коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, антико-

агуляцию и фибринолиз и служит модулятором гемостаза и тромбоза [32].

ProS – протеин плазмы, который увеличивает антикоагуляционную функцию активированного протеина С. ProS человека, содержащий Zn^{2+} , оказывает прямое антикоагулянтное действие, ингибируя протромбокиназу, независимо от протеина С. В экспериментах *in vitro* содержащий Zn^{2+} ProS показал 10-кратную ингибиторную активность протромбокиназы и противкоагулянтную функцию плазмы. В то же время ProS, не содержащий Zn^{2+} , оказывает недостаточное антикоагулянтное действие.

Авторы исследования [33] установили, что митохондриальное накопление Zn^{2+} является потенциальным триггером ишемического повреждения гиппокампа. Известно, что перегрузка Ca^{2+} во время индуцированной ишемией глутаматной эксцитотоксичности является основной причиной неудачи целенаправленной терапии глутаматом. Однако исследования вклада Zn^{2+} в терапевтическое воздействие также могут оказаться эффективными. Известно, что Zn^{2+} накапливается во многих нейронах переднего мозга после ишемии, также исследованы механизмы его повреждающего воздействия. Авторы подчеркивают влияние Zn^{2+} на митохондрии и участие в повреждении нейронов. Основное внимание было уделено изучению вклада Zn^{2+} в дегенерацию высокочувствительных пирамидальных нейронов гиппокампа. Таким образом, Zn^{2+} - индуцированная митохондриальная дисфункция является критическим ранним событием в каскаде ишемического повреждения нейронов.

Взаимодействие цинка и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в физиологических и ишемических условиях рассматривается авторами [34]. Цинк является вторым по распространенности металлом в организме человека и является необходимым МЭ: он играет важную роль в ЦНС, влияя на развитие нейронов и синаптическую активность (известно, что дисбаланс цинка приводит к заболеваниям ЦНС). ГЭБ поддерживает гомеостаз микроокружения, регулируя баланс цинка в мозге. Нарушения ГЭБ являются основной причиной тяжёлых осложнений у пациентов с церебральной ишемией. Исследования авторов показали, что цинк в мозге является потенциальной мишенью для комплексной защиты от ишемического повреждения головного мозга. Авторы утверждают, что ГЭБ играет ведущую роль в регуляции гомеостаза цинка в физиологических условиях и влияние изменений уровня цинка на его проницаемость при церебральной ишемии. Целостность ГЭБ поддерживает гомеостаз цинка при патологических состояниях, в то же время баланс цинка в мозге и кровотоке поддерживает нормальную функцию ГЭБ. Нарушение системы цинк/ГЭБ изменяет микроструктуру мозга, что неизбежно приводит к патологическому процессу в ЦНС. У пациентов, перенесших инсульт, цинк служит потенциальной мишенью для защиты ГЭБ и уменьшения трансформации кровотечения, воспаления и отека мозга.

Селен. Одним из регуляторов функции мозга является селен. МЭ-антиоксидант селен включен в состав селенопротеинов, принимающих активное участие в антиоксидантной защите при сосудистой патологии (глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза тиоредоксинредуктаза, селенпротеин Р). Достижением молекулярной биологии является установление признания селена и селен-содержащих ферментов в качестве модуляторов функции мозга. Известно, что одним из патологических механизмов возникновения как ишемических, так и нейродегенеративных заболеваний мозга является окислительный стресс. В то же время глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы являются селен-зависимыми ферментами, участвующими в антиоксидантной защите и внутриклеточной редокс-регуляции и модуляции. Генетическая инактивация клеточных глутатионовых ферментов повышает чувствительность к нейротоксинам при мозговой ишемии. Наоборот, увеличение активности глутатионовых ферментов приводит к положительным результатам в той же модели заболевания. При окислительном стрессе, сопровождающем развитие инсульта, истощение Se с последующим снижением активности Se-зависимых ферментов является важным фактором этиопатогенеза этой патологии [35].

Ионы Se активируют окислительно-восстановительные ферменты митохондрий и микросом, глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу, цитохром P₄₅₀, участвуют в синтезе гликогена, АТФ, в передаче электронов от гемоглобина к кислороду, поддерживают обмен цистеина, потенцируют работу α -токоферола, являются антидотом против тяжелых металлов в мозге (ртути, серебра, кадмия, в меньшей степени – свинца, никеля). В экспериментальном исследовании показана связь между дефицитом селена в организме и системой свертывания крови. Дефицит селена приводил к снижению концентрации фибриногена, активности антитромбина III и D-димера. Недостаточный уровень Se в мозге приводит к нарушению функции и структуры нейронов, следствием которого является апоптоз и гибель нейронов, нейродегенерация [36].

Таким образом, концентрация селена в периферической крови – маркер состояния мозга при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях. Это открывает перспективы ранней профилактической индивидуально подобранной работе по борьбе с инсультом в зависимости от вариантов генотипа. Коррекция баланса Se у больных, перенесших инсульт, становится обязательной реабилитационной стратегией, без которой невозможно добиться устойчивых результатов в нейропротекции.

Медь. Известно, что ионы меди модулируют систему свертывания крови, как и антиоксидантную систему. Медь индуцирует коагулопатию: отравление медью приводит к нарушению коагуляции и кровотечениям, что требует специфичной терапии, т.е хелатирования [37].

В экспериментальном исследовании авторы [38] показали прогностическую ценность сывороточной меди

для клинического восстановления после инсульта. Клиническое течение после ишемического инсульта может значительно варьироваться, несмотря на сходные поражения в начале появления симптомов, что позволяет предположить, что элементный баланс модулирует клиническое выздоровление. Авторы показали, что повышенные значения меди обеспечивают прогностическую информацию и предсказывают худшее клиническое состояние. В острой фазе клиническая тяжесть коррелировала с повышением концентрации пероксида и снижением уровня железа. Менее успешное клиническое выздоровление коррелировало с повышением концентрации меди.

Магний. Известно, что низкая концентрация магния, обнаруженная в периферической крови ($< 0,76$ ммоль/л), является фактором риска возникновения инсульта, т.е. маркером-предвестником. Магнийсодержащие ферменты и ионы Mg²⁺ обеспечивают поддержание энергетических (каскад АТФ, транспортирование глюкозы в клетки) и пластических процессов (рибосомальный синтез нейроспецифических белков и липопротеидных комплексов) в нервной ткани. Первыми при дефиците магния трансформируются сосуды сердца и мозга. В гипомagneиевых участках эпителия создаются условия для избыточной компартментализации солей кальция на фоне нормального и даже пониженного поступления кальция в организм, но диспропорционального с магнием [39].

На молекулярном уровне Mg²⁺ участвует в формировании каталитических центров и в стабилизации регуляторных сайтов в составе многочисленных ферментов нервной и глиальной тканей, входит в состав глутаминсинтетазы (превращение глутамата в глутамин), γ -глутаминцистеинсинтетазы (контроль первой ступени синтеза глутатиона), холинэстеразы и т.д. В состоянии глубокой ишемии мозга происходит снижение содержания GluR2-субъединиц глутаматных рецепторов в коре (в тяжелых случаях – на 90-100%). Это вызывает перевозбуждение и смерть нейронов, приводит к повышению проницаемости мембран для Ca²⁺ и Na⁺, уменьшению митохондриального пула Mg²⁺, перемещению его сначала в цитозоль, а затем во внеклеточное пространство, что ведет к потере с мочой. Таким образом, низкий уровень магния – признанный фактор риска «финального тромбообразования» у больных с инсультом [40].

Железо. Известно, что и недостаток, и избыток железа в нервной ткани приводит к усилению прооксидантных процессов [41]. Сниженный уровень железа (соответствующий железodefицитной анемии) и его повышенный уровень – предикторы усиления процессов свободнорадикального окисления в головном мозге. Глубокий дефицит железа вызывает нарушение продукции нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина), миелина, приводит к развитию энергетического кризиса и может сочетаться с повышенным риском инсульта. Свободные ионы Fe²⁺ вызывают активацию свободно-радикального окисления и окисление ней-

ромеланина в черном веществе мозга. Белок ферритин является антиоксидантом (ловушкой свободных ионов Fe^{3+}), однако при инсульте происходит высвобождение железа и других МЭ из ферритина и запуск свободно-радикального окисления, а также образование β -амилоидного предшественника, что вызывает формирование постинсультных сенильных бляшек. Мутации в цепи ферритина приводят к резкому возрастанию уровня железа и марганца в подкорковых ядрах, что также является маркером нарастания нейротрофических дисфункций.

Таким образом, уровень ферритина в сыворотке крови оценивается как фактор риска инсульта, также, как и повышенный уровень железа. Ишемический и геморрагический инсульт являются распространенными типами инсульта, которые приводят к травмам головного мозга, неврологическому дефициту и смертности. Все формы инсульта остаются серьезной проблемой для здоровья, и практически нет успешных разработок лекарств для лечения инсульта. Неполное понимание патофизиологии инсульта считается основным барьером, который ограничивает этот прогресс исследований. Помимо митохондрий и ферментов, продуцирующих свободные радикалы, лабильное железо является важным фактором окислительного стресса [42].

Хотя регуляция железа и метаболизм при церебральном инсульте до конца не изучены, в последние годы достигнут значительный прогресс. Так, гепсидин недавно был признан основным регулятором системного гомеостаза железа и мостом между воспалением и регуляцией железа. Таким образом, понимание патофизиологии железа после церебрального инсульта, а также молекулярная регуляция метаболизма железа определяют ближайшие потенциальные цели лечения [43].

Трансферрин (Тf) является основным циркулирующим носителем железа в организме. Тf содержащий железо, вызывает повреждение нейронов и приводит к ишемии. Однако Тf, не содержащий железа, обеспечивает защиту от ишемии головного мозга, т.к. замещает содержащий железо трансферрин. Таким образом происходит уменьшение насыщения крови железосодержащим Тf и защита от последующего повреждения нейронов. Перенасыщение тканей и жидкостей организма железом ухудшает исход инсульта вследствие повреждения, вызванного активными формами кислорода: насыщение Тf крови оказывает неблагоприятное действие на мозг и приводит к развитию инсульта. Удаление Тf из культуральной среды или блокада рецепторов Тf снижает гибель нейронов. [44].

Заключение

Итак, из приведенных литературных источников становится очевидной центральная роль макро- и микроэлементного баланса в многоуровневом и многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта. Известно, что механизмом дизрегуляторных расстройств ЦНС является образование патологических интеграций

из её измененных структур. Эти интеграции возникают уже на молекулярном уровне, в частности, в виде измененных белков. После анализа исследований в данной области становится очевидно, что металло-лигандный гомеостаз оказывает влияние на структуру и функцию белков многокомпонентной системы свертывания крови. Примером таких белков являются протеин С и D-димеры, структурная трансформация которых происходит при участии макро- и микроэлементов. Далее следует патофизиология измененных нейронов с последующим образованием патологических систем, примером которых является сложный и многофакторный ишемический каскад. Установление многоуровневых механизмов существенно важных для жизни патологических процессов на молекулярном и субмолекулярном уровнях является основой для выявления механизмов этиопатогенеза дизрегуляторной патологии ЦНС.

Таким образом, предметом исследования является многоуровневый комплекс эндогенных факторов, лежащих в основе механизмов цереброваскулярной патологии. Центральное место среди этих факторов являются компоненты системы свертывания крови и модулирующие их макро- и микроэлементов.

Список литературы

1. Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. *Selenium in Ischemic Stroke. Chapter 11. Selenium, Molecular and Integrative Toxicology*. Springer International Publishing AG, Springer Nature 2018: 211-230. DOI: 10.1007/978-3-319-95390-8_11
2. Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 43: 142-147. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.018
3. Klimenko L.L., Skalny A.V., Mazilina A.N., Savosyina M.S., Budanova M.N., Baskakov I.S., Deev A.I. Selenium (Se) multivariate pathogenesis of ischemic stroke. Gerontology aspect. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 41S1: 56.
4. Бакунц Г.О. *Эндогенные факторы церебрального инсульта*. М.: Гэотар-медиа, 2011. 357 с.
5. Тул Д.Ф. *Сосудистые заболевания головного мозга*. М: Геотар – Медицина, 2007. 590 с.
6. Rosén S.B., Sturk A. Activated protein C resistance – a major risk factor for thrombosis. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1997; 35(7): 501-516.
7. März W., Nauck M., Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Z. Kardiol.* 2000; 89(7): 575-586. DOI: 10.1007/s003920070206
8. Girolami A., Cosi E., Ferrari S., Girolami B. Heparin, coumarin, protein C, antithrombin, fibrinolysis and other clotting related resistances: old and new concepts in blood coagulation. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2018; 45(1): 135-141. DOI: 10.1007/s11239-017-1559-0
9. Gando S., Mayumi T., Ukai T. Activated protein C plays no major roles in the inhibition of coagulation or increased fibrinolysis in acute coagulopathy of trauma-shock: a systematic review. *Thromb. J.* 2018; 16: 13. DOI: 10.1186/s12959-018-0167-3
10. Rhu J., Lee K.W., Kim K.S., Lee J.S., Kim S.J., Park J.B. Coagulation biomarkers in healthy male Cynomolgus macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *Xenotransplantation.* 2019; 26(1): e12457. DOI: 10.1111/xen.12457
11. Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection. *Blood.* 2018; 132(2): 159-169. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769026
12. Amar A.P., Griffin J.H., Zlokovic B.V. Combined. Neurothrombectomy or thrombolysis with adjunctive delivery of 3K3A-activated protein C in acute ischemic stroke. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9:344. DOI: 10.3389/fncel.2015.00344

13. Pathak A., Pandey S.P., Madhukar P., Dev P., Joshi D., Mishra V.N., Chaurasia R.N. Blood biomarkers for ischemic stroke subtype differentiation: A systematic review. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets*. 2019; 19(3): 215-227. DOI: 10.2174/1871529X18666180829142354
14. Bates S.M., Grand'Maison A., Johnston M., Naguit I., Kovacs M.J., Ginsberg J.S. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(3): 447-453. DOI: 10.1001/archinte.161.3.447
15. Brill-Edwards P., Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 1999; 82(2): 688-694
16. Wu Y., Chu C., Song P., Yang Y., Lin C., Xu Q. Plasma D-dimer is a Promising Indicator for the Treatment of Acute Gouty Attack. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018; 48(4): 435-439.
17. Riva N., Vella K., Hickey K., Bertù L., Zammit D., Spiteri S., Kitchen S., Makris M., Ageno W., Gatt A. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D-dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P-selectin. *J. Clin. Pathol.* 2018; 71(11): 1015-1022. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205293
18. Hamatani Y., Nagai T., Nakai M., Nishimura K., Honda Y., Nakano H., Honda S., Iwakami N., Sugano Y., Asaumi Y., Aiba T., Noguchi T., Kusano K., Toyoda K., Yasuda S., Yokoyama H., Ogawa H., Anzai T. NaDEF Investigators. Elevated Plasma D-Dimer Level Is Associated With Short-Term Risk of Ischemic Stroke in Patients With Acute Heart Failure. *Stroke*. 2018; 49(7): 1737-1740. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021899
19. Yamamoto R., Nakae Y., Tanaka F., Johkura K. D-Dimer versus International Normalized Ratio of Prothrombin Time in Ischemic Stroke Patients Treated with Sufficient Warfarin. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25(7): 1781-1785. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.037
20. Matsumoto M., Sakaguchi M., Okazaki S., Furukado S., Tagaya M., Etani H., Shimazu T., Yoshimine T., Mochizuki H., Kitagawa K. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35(1): 64-72. DOI: 10.1159/000345336
21. Hall A., Simpson R.F.G., Mitchell A.R.J. Biomarker Assays for Personalised Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2017; 17(1): 58-63. DOI:10.2174/1871529X17666170104120746
22. Zhang J., Song Y., Shan B., He M., Ren Q., Zeng Y., Liu Z., Liu H., Xu J. Elevated level of D-dimer increases the risk of stroke. *Oncotarget*. 2017; 9(2): 2208-2219. DOI: 10.18632/oncotarget.23367
23. Geng H.H., Wang X.W., Fu R.L., Jing M.J., Huang L.L., Zhang Q., Wang X.X., Wang P.X. The Relationship between C-Reactive Protein Level and Discharge Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016; 13(7): 636. DOI: 10.3390/ijerph13070636
24. Zhao Q., Shan W., Liu L., Fu X., Liu P., Hu Y. Predictors of functional outcome and hemorrhagic complications in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis – A retrospective analysis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 55(12): 893-900. DOI: 10.5414/CP203117
25. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F., Webb D.J., Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37(1): 64-75. DOI: 10.1159/000356789
26. Скальный А.В. *Микроэлементы*. М.: Bioelement, 2018. 294 с.
27. Kumar J., Barhydt T., Awasthi A., Lithgow G.J., Killilea D.W., Kapahi P. Zinc Levels Modulate Lifespan through Multiple Longevity Pathways in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153513. DOI: 10.1371/journal.pone.0153513
28. Оберлис Д., Скальный А.В., Скальная М.Г., Никоноров А.А., Никонорова Е.А. Патофизиология микроэлементов. Сообщение 2. Цинк. *Патогенез*. 2015; 13(4): 9-17.
29. Тиньков А.А. Механизмы адипотропного действия цинка и их роль в патогенезе ожирения. *Патогенез*. 2020; 18(2): 20-26. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.20-26
30. Fatah K., Hessel B. Effect of zinc ions on fibrin network structure. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9(7): 629-635.
31. Purves L.R., Naidoo D.P. Zinc binding by fibrin facilitates proteolysis by a snake (puffadder) venom protease. *Semin. Thromb. Hemost.* 1992; 18(2): 252-255.
32. Vu T.T., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2013; 109(3): 421-30. DOI: 10.1160/TH12-07-0465
33. Ji S.G., Medvedeva Y.V., Wang H.L., Yin H.Z., Weiss J.H. Mitochondrial Zn²⁺ Accumulation: A Potential Trigger of Hippocampal Ischemic Injury. *Neuroscientist*. 2019; 25(2): 126-138. DOI: 10.1177/1073858418772548
34. Qi Z., Liu K.J. The interaction of zinc and the blood-brain barrier under physiological and ischemic conditions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019; 364: 114-119. DOI: 10.1016/j.taap.2018.12.018
35. Mehta S.L., Kumari S., Mendelev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 79. DOI: 10.1186/1471-2202-13-79
36. Żarczyńska K., Baumgartner W., Sobiech P. Coagulology, biochemical profile and muscle pathology in calves diagnosed with nutritional muscular dystrophy. *Pol. J. Vet. Sci.* 2017; 20(2): 387-394. DOI: 10.1515/pjvs-2017-0047
37. Nielsen V.G., Ward T.D., Ford P.M. Effects of cupric chloride on coagulation in human plasma: role of fibrinogen. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2018; 46(3): 359-364. DOI: 10.1007/s11239-018-1704-4
38. Squitti R., Siotto M., Assenza G., Giannantoni N.M., Rongioletti M., Zappasodi F., Tecchio F. Prognostic Value of Serum Copper for Post-Stroke Clinical Recovery: A Pilot Study. *Front. Neurol.* 2018; 9: 333. DOI: 10.3389/fneur.2018.00333
39. Громова О.А., Кудрин А.В. *Нейрохимия макро- и микроэлементов*. М.: Алев-В, 2001. 272 с.
40. Зангиева З.К., Горшин И.Ю., Громова О.А., Никоноров А.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013; 113(3-2): 30-36.
41. Оберлис Д., Скальный А.В., Скальная М.Г., Никоноров А.А., Никонорова Е.А. Патофизиология микроэлементов. Сообщение 3. Железо. *Патогенез*. 2016; 14(2): 20-27.
42. Nagao M., Matsuo Y., Kamitani T., Yonezawa M., Yamasaki Y., Kawanami S., Abe K., Mukai Y., Higo T., Yabuuchi H., Takemura A., Yoshiura T., Sunagawa K., Honda H. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113(6): 1024-1030. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.11.061
43. Almutairi M.M.A., Xu G., Shi H. Iron Pathophysiology in Stroke. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1173: 105-123. DOI: 10.1007 / 978-981-13-9589-5_6
44. DeGregorio-Rocasolano N., Martí-Sistac O., Ponce J., Castelló-Ruiz M., Millán M., Guirao V., García-Yébenes I., Salom J.B., Ramos-Cabrer P., Alborch E., Lizasoain I., Castillo J., Dávalos A., Gasull T. Iron-loaded transferrin (Tf) is detrimental whereas iron-free Tf confers protection against brain ischemia by modifying blood Tf saturation and subsequent neuronal damage. *Redox Biol.* 2018; 15: 143-158. DOI: 10.1016 /j.redox. 2017.11.026

References

1. Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. *Selenium in Ischemic Stroke. Chapter 11. Selenium, Molecular and Integrative Toxicology*. Springer International Publishing AG, Springer Nature 2018: 211-230. DOI: 10.1007/978-3-319-95390-8_11
2. Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 43: 142-147. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.018
3. Klimenko L.L., Skalny A.V., Mazilina A.N., Savosyina M.S., Budanova M.N., Baskakov I.S., Deev A.I. Selenium (Se) multivariate pathogenesis of ischemic stroke. Gerontology aspect. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 41S1: 56.
4. Bakunts G.O. *[Endogenous factors of cerebral stroke]*. Moscow: Geotar-Media, 2011. 357 p. (in Russian)
5. Tool J.F. *[Vascular diseases of the brain]*. Moscow: Geotar – Meditsina, 2007. 590 p. (in Russian)
6. Rosén S.B., Sturk A. Activated protein C resistance – a major risk factor for thrombosis. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1997; 35(7): 501-516.
7. März W., Nauck M., Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Z. Kardiol.* 2000; 89(7): 575-586. DOI: 10.1007/s003920070206

8. Girolami A., Cosi E., Ferrari S., Girolami B. Heparin, coumarin, protein C, antithrombin, fibrinolysis and other clotting related resistances: old and new concepts in blood coagulation. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2018; 45(1): 135-141. DOI: 10.1007/s11239-017-1559-0
9. Gando S., Mayumi T., Ukai T. Activated protein C plays no major roles in the inhibition of coagulation or increased fibrinolysis in acute coagulopathy of trauma-shock: a systematic review. *Thromb. J.* 2018; 16: 13. DOI: 10.1186/s12959-018-0167-3
10. Rhu J., Lee K.W., Kim K.S., Lee J.S., Kim S.J., Park J.B. Coagulation biomarkers in healthy male Cynomolgus macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). *Xenotransplantation*. 2019; 26(1): e12457. DOI: 10.1111/xen.12457
11. Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection. *Blood*. 2018; 132(2): 159-169. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769026
12. Amar A.P., Griffin J.H., Zlokovic B.V. Combined. Neurothrombectomy or thrombolysis with adjunctive delivery of 3K3A-activated protein C in acute ischemic stroke. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9:344. DOI: 10.3389/fncel.2015.00344
13. Pathak A., Pandey S.P., Madhukar P., Dev P., Joshi D., Mishra V.N., Chaurasia R.N. Blood biomarkers for ischemic stroke subtype differentiation: A systematic review. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2019; 19(3): 215-227. DOI: 10.2174/1871529X18666180829142354
14. Bates S.M., Grand'Maison A., Johnston M., Naguit I., Kovacs M.J., Ginsberg J.S. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161(3): 447-453. DOI: 10.1001/archinte.161.3.447
15. Brill-Edwards P., Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 1999; 82(2): 688-694
16. Wu Y., Chu C., Song P., Yang Y., Lin C., Xu Q. Plasma D-dimer is a Promising Indicator for the Treatment of Acute Gouty Attack. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018; 48(4): 435-439.
17. Riva N., Vella K., Hickey K., Bertù L., Zammit D., Spiteri S., Kitchen S., Makris M., Ageno W., Gatt A. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D-dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P-selectin. *J. Clin. Pathol.* 2018; 71(11): 1015-1022. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205293
18. Hamatani Y., Nagai T., Nakai M., Nishimura K., Honda Y., Nakano H., Honda S., Iwakami N., Sugano Y., Asaumi Y., Aiba T., Noguchi T., Kusano K., Toyoda K., Yasuda S., Yokoyama H., Ogawa H., Anzai T. NaDEF Investigators. Elevated Plasma D-Dimer Level Is Associated With Short-Term Risk of Ischemic Stroke in Patients With Acute Heart Failure. *Stroke*. 2018; 49(7): 1737-1740. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021899
19. Yamamoto R., Nakae Y., Tanaka F., Johkura K. D-Dimer versus International Normalized Ratio of Prothrombin Time in Ischemic Stroke Patients Treated with Sufficient Warfarin. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25(7): 1781-1785. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.037
20. Matsumoto M., Sakaguchi M., Okazaki S., Furukado S, Tagaya M., Etani H., Shimazu T., Yoshimine T., Mochizuki H., Kitagawa K. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35(1): 64-72. DOI: 10.1159/000345336
21. Hall A., Simpson R.F.G., Mitchell A.R.J. Biomarker Assays for Personalised Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2017; 17(1): 58-63. DOI:10.2174/1871529X17666170104120746
22. Zhang J., Song Y., Shan B., He M., Ren Q., Zeng Y., Liu Z., Liu H., Xu J. Elevated level of D-dimer increases the risk of stroke. *Oncotarget*. 2017; 9(2): 2208-2219. DOI: 10.18632/oncotarget.23367
23. Geng H.H., Wang X.W., Fu R.L., Jing M.J., Huang L.L., Zhang Q., Wang X.X., Wang P.X. The Relationship between C-Reactive Protein Level and Discharge Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016; 13(7): 636. DOI: 10.3390/ijerph13070636
24. Zhao Q., Shan W., Liu L., Fu X., Liu P., Hu Y. Predictors of functional outcome and hemorrhagic complications in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis – A retrospective analysis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 55(12): 893-900. DOI: 10.5414/CP203117
25. Wiseman S., Marlborough F., Doubal F., Webb D.J., Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37(1): 64-75. DOI: 10.1159/000356789
26. Skalny A.V. [Trace elements]. Moscow: Bioelement, 2018. 294 p. (in Russian)
27. Kumar J., Barhydt T., Awasthi A., Lithgow G.J., Killilea D.W., Kapahi P. Zinc Levels Modulate Lifespan through Multiple Longevity Pathways in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153513. DOI: 10.1371/journal.pone.0153513
28. Oberleas D., Skalny A.V., Skalaya M.G., Nikonorov A.A., Nikonorova E.A. [Pathophysiology of microelementoses. Post 2. Zinc]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2015; 13(4): 9-17. (in Russian)
29. Tinkov A.A. [Mechanisms of adipotropic effects of zinc and its role in the pathogenesis of obesity]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(2): 20-26. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.20-26 (in Russian)
30. Fatah K., Hessel B. Effect of zinc ions on fibrin network structure. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9(7): 629-635.
31. Purves L.R., Naidoo D.P. Zinc binding by fibrin facilitates proteolysis by a snake (puffadder) venom protease. *Semin. Thromb. Hemost.* 1992; 18(2): 252-255.
32. Vu T.T., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2013; 109(3): 421-30. DOI: 10.1160/TH12-07-0465
33. Ji S.G., Medvedeva Y.V., Wang H.L., Yin H.Z., Weiss J.H. Mitochondrial Zn²⁺ Accumulation: A Potential Trigger of Hippocampal Ischemic Injury. *Neuroscientist*. 2019; 25(2): 126-138. DOI: 10.1177/1073858418772548
34. Qi Z., Liu K.J. The interaction of zinc and the blood-brain barrier under physiological and ischemic conditions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019; 364: 114-119. DOI: 10.1016/j.taap.2018.12.018
35. Mehta S.L., Kumari S., Mendelev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 79. DOI: 10.1186/1471-2202-13-79
36. Żarczyńska K., Baumgartner W., Sobiech P. Coagulology, biochemical profile and muscle pathology in calves diagnosed with nutritional muscular dystrophy. *Pol. J. Vet. Sci.* 2017; 20(2): 387-394. DOI: 10.1515/pjvs-2017-0047
37. Nielsen V.G., Ward T.D., Ford P.M. Effects of cupric chloride on coagulation in human plasma: role of fibrinogen. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2018; 46(3): 359-364. DOI: 10.1007/s11239-018-1704-4
38. Squitti R., Siotto M., Assenza G., Giannantoni N.M., Rongioletti M., Zappasodi F., Tecchio F. Prognostic Value of Serum Copper for Post-Stroke Clinical Recovery: A Pilot Study. *Front. Neurol.* 2018; 9: 333. DOI: 10.3389/fneur.2018.00333
39. Gromova O.A., Kudrin A.V. [Neurochemistry of macro- and trace elements]. Moscow: Alev-V, 2001. 272 p. (in Russian)
40. Zangieva Z.K., Torshin I.Iu., Gromova O.A., Nikonov A.A. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013; 113(3 Pt 2): 30-36.
41. Oberleas D., Skalny A.V., Skalaya M.G., Nikonorov A.A., Nikonorova E.A. [Pathophysiology of microelementoses. Post 3. Iron]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2016; 14(2): 20-27. (in Russian)
42. Nagao M., Matsuo Y., Kamitani T., Yonezawa M., Yamasaki Y., Kawanami S., Abe K., Mukai Y., Higo T., Yabuuchi H., Takemura A., Yoshiura T., Sunagawa K., Honda H. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113(6): 1024-1030. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.11.061
43. Almutairi M.M.A., Xu G., Shi H. Iron Pathophysiology in Stroke. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1173: 105-123. DOI: 10.1007 / 978-981-13-9589-5_6
44. DeGregorio-Rocasolano N., Martí-Sistac O., Ponce J., Castelló-Ruiz M., Millán M., Guirao V., García-Yébenes I., Salom J.B., Ramos-Cabrer P., Alborch E., Lizasoain I., Castillo J., Dávalos A., Gasull T. Iron-loaded transferrin (Tf) is detrimental whereas iron-free Tf confers protection against brain ischemia by modifying blood Tf saturation and subsequent neuronal damage. *Redox Biol.* 2018; 15: 143-158. DOI: 10.1016 / j.redox. 2017.11.026

Сведения об авторах:

Клименко Людмила Леонидовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела строения вещества лаборатории динамики биополимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0003-3085-7913>

Скальный Анатолий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской элементологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; заведующий лабораторией молекулярной диетологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-4185-6783>

Благодрагов Михаил Львович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; <https://orcid.org/0000-0001-7838-0486>

Мазилина Аксана Николаевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры медицинской элементологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; главный врач неврологического отделения Клинической больницы № 123 Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России; <https://orcid.org/0000-0003-4785-2668>

Буданова Мария Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела строения вещества лаборатории динамики биополимеров Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России

Грабеклис Андрей Робертович — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медицинской элементологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диетологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0003-4017-4139>