ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

КЛАСС НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ S100 И МЕТАЛЛОЛИГАНДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.Л. Клименко[1*], А.И. Деев[1], И.С. Баскаков[1], М.Н. Буданова[1], А.Х. Забирова[2], А.Н. Мазилина[3], М.С. Савостина[3]

[1] Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва
[3] Клиническая больница № 123 ФМБА России, г. Одинцово, Моск. обл.

РЕЗЮМЕ. Исследование патогенеза ишемических повреждений головного мозга является актуальным как для поиска биомаркеров, так и для разработки новых методов терапии. Согласно данным исследований, важную роль в данных процессах играют нейроспецифические белки – члены семейства S100, включающего 18 тканеспецифичных мономеров. Показано, что ишемические повреждения нервной ткани сопровождаются повышением уровня некоторых изоформ S100, благодаря чему они могут использоваться в качестве диагностических и прогностических биомаркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. Способность белков семейства S100 связывать ионы Ca^{2+}, Mg^{2+}, а также другие двухвалентные металлы (например, Zn^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+}), является одним из ключевых свойств, опосредующих ряд плейотропных эффектов. Эти белки вовлечены в трансдукцию сигналов, контролирующих активность энергетического обмена, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран, а также процессы клеточной гибели путем апоптоза. Поэтому изучение взаимодействия белков S100 с микроэлементами при ишемии является перспективным направлением научных и клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: S100, инсульт, металлолигандный гомеостаз, Mg, Zn, Mn, Cu.

ВВЕДЕНИЕ

Эндогенез патологических процессов осуществляется на молекулярном уровне, а затем – в виде образования и деятельности внутриклеточных и внутриорганных механизмов и патологических систем (Гусев и др., 2009). В основе клинических проявлений любой патологии нервной системы лежат молекулярные процессы, одним из которых является образование патологических интеграций, в частности, агрегатов измененных белков. Одним из триггеров для эндогенных механизмов развития дальнейшего патологического процесса является глубокая и непрерывная гипоксия – ишемия мозга, сопровождающая множество патологических процессов в головном мозге. Гипоксия тесно связана с энергетическим дефицитом, они взаимно потенцируют друг друга и образуют «порочные круги» (Тул, 2007; Бакунц, 2011).

За счет ишемии в популяции нейронов возникает дефицит энергии и нарушаются процессы энергозависимого транспорта, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза. В частности, при ишемии наблюдается тяжелый электролитный дисбаланс: возрастание содержания внеклеточного калия (с 3 до 60 ммоль), снижение внеклеточного натрия (со 140 до 70 ммоль), резкое возрастание уровня кальция в нейроне (с 70 нмоль до 30 мкмоль), падение pH внутри нейронов (с 7,4 до 6,2). Это приводит к деполяризации мембраны (падение мембранного потенциала) и повышению внеклеточного уровня глутамата (с 1 до 100 мкмоль) (Albertson et al., 2014).

* Адрес для переписки:
Клименко Людмила Леонидовна
E-mail: klimenkoll@mail.ru

© Микроэлементы в медицине, 2019

DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-4-3-13

Таким образом, гибель нейронов при гипоксии и ишемии сопровождается глубокими биохимическими нарушениями, в связи с чем важным становится исследование молекулярных структур, участвующих в регуляции всех этих процессов. Центральную роль в процессах ишемии и гипоксии играет семейство нейроспецифических белков астроцитарной глии – протеинов S100.

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ БЕЛОК S100 КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Несмотря на пристальное внимание медицинской и биологической науки к этиопатогенезу сосудистых заболеваний центральной нервной системы, современные исследователи пришли к выводу, что для точной дифференциальной молекулярной диагностики инсульта недостаточно традиционных биохимических маркеров (Bustamante et al., 2017). В связи с этим актуальным становится поиск новых маркеров, в качестве которых могут быть использованы нейроспецифические белки семейства S100.

Семейство нейроспецифических белков астроцитарной глии S100, способных связывать кальций, является ранним репрезентативным маркером степени повреждения ишемизированной мозговой ткани. После инсульта рост концентрации S100 начинается в период первых 8 часов и ее повышение сохраняется в течение 72 часов, при этом концентрация S100 коррелирует с объемом повреждения и неврологическими последствиями инсульта (Ahmad et al., 2012). Наиболее выраженная корреляция с отдаленным функциональным исходом и объемом очага наблюдается для концентрации, полученной в интервале 48–72 часов от начала симптомов (Foerch et al., 2005).

Белки семейства S100 имеют молекулярную массу 21 000 Да. Их название – S100 связано со способностью белков этого семейства растворяться в 100%-ном растворе сульфата аммония при pH 7,2 (Moore, 1965). Концентрация протеина S100 в мозге в 100 000 раз превышает содержание в других тканях. При этом основная часть белков S100 в нервной ткани (до 85–90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточена в астроцитах; 10–15% расположены в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендроцитах (Белобородова и др., 2011; Краснов, 2012). Белки S100 синтезируются глиальными клетками, а затем транспортируются в нейроны. Семейство белков S100 состоит из 18 тканеспецифичных мономеров, два из которых (α и β) образуют гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S100(ββ) присутствует в высоких концентрациях в глиальных (в том числе шванновских) клетках, гетеродимер S100(αβ) также находится в глиальных клетках, гомодимер S100(αα) – в поперечнополосатых мышцах, печени и почках. Белки S100 метаболизируются почками, их время полураспада составляет 2 часа. Различные изоформы и конформеры белков S100 представляют наиболее универсальные из известных макромолекул, которые участвуют в регуляции основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, ответе генов раннего реагирования, а также механизмах нейропластичности, про- и антиапоптотических механизмах (Nishiyama et al., 2002; Heizmann et al., 2002; Heizmann, 2002; Liu et al., 2005).

Увеличение концентрации S100(αβ) и S100(ββ) в цереброспинальной жидкости и плазме обусловлено активацией микроглии, клетки которой являются ключевыми участниками воспаления, сопровождающего ишемическое повреждение. В ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в периинфарктной зоне экспрессируют S100 и активно пролиферируют, причем экспрессия белков продолжается не более трех дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения (Белобородова и др., 2011; Краснов, 2012).

Сывороточный белок S100β является биомаркером для дифференциальной диагностики инсульта в бассейне задней мозговой артерии: концентрация S100β в сыворотке достоверно выше у пациентов с головокружением сосудистого генеза, чем у пациентов с неваскулярными заболеваниями. При этом чувствительность S100β для выявления инсульта составила 94,4%, специфичность – 31,8% (Purrucker et al., 2014). Данными МРТ-исследования подтверждена диагностическая точность повышения концентрации белка S100β: при исследовании пациентов, поступающих в клинику с головокружением показано, что более высокие концентрации наблюда-

ются у пациентов с наличием патологических изменений на МРТ (Kartal et al., 2014).

Концентрация S100 достоверно выше у пациентов с большими размерами инфаркта головного мозга ($p < 0,05$) и более тяжелыми неврологическими нарушениями ($p < 0,05$). С увеличением тяжести инсульта происходит прогрессирующее увеличение концентрации S100 ($p < 0,05$), что является потенциальной ценностью для клинической оценки инсульта (Wang et al., 2014). Связь повышения уровня S100 и плохого функционального исхода подтверждена также при исследовании уровня биомаркера через 48 часов после повреждения и оценки состояния в подостром периоде (через 12 недель после ишемического инсульта) (Branco et al., 2018). Концентрация другого белка из данного семейства, S100A12, может служить прогностическим маркером функционального исхода ишемического инсульта. С помощью многовариантного анализа ($p = 0,03$) показано, что при остром ишемическом инсульте высокая концентрация S100A12 в плазме (2,1 [1,2–5,1] нг/мл, медиана [межквартильный интервал]), связана с высоким риском плохого функционального исхода, по сравнению с более низкой концентрацией S100A12 в плазме у пациентов с благоприятным исходом (1,1 [0,5–2,0] нг/мл; $p < 0,001$) (Wakisaka et al., 2014).

Таким образом, у пациентов с повреждениями мозга при раннем определении содержание S100B отражает степень повреждения мозга, что делает исследования концентрации S100 необходимой стратегией мониторинга и прогноза течения заболевания.

Повышение концентрации S100 может быть не только ранним, но и специфичным для типа инсульта маркером. В исследовании Zhou и др., показано, что концентрация белка S100β в плазме крови в группе геморрагического инсульта статистически значимо выше, чем в группе ишемического (Zhou et al., 2016). Кроме того, анализ ROC-кривой показал, что концентрация S100β 133 пг/мл позволяет со 100%-ной чувствительностью и 76,2%-ной специфичностью определить пациентов с геморрагическим инсультом и плохим функциональным исходом. Таким образом, S100β может служить потенциальным биомаркером для дифференциации между геморрагическим и ишемическим инсультом и прогнозирования краткосрочного функционального результата после геморрагического инсульта (Zhou et al., 2016). Кроме того, высокий уровень S100B перед проведением тромболитической терапии является прогностическим фактором геморрагической трансформации ишемического инсульта (Foerch et al., 2007). Повышенная экспрессия другого белка из данного семейства, S100A12, может использоваться для дифференциальной диагностики ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (Armstrong et al., 2017).

Наряду с уровнем S100β, могут повышаться уровни так называемых тромбо-воспалительных показателей, характеризующих протромботическое состояние, эндотелиальную дисфункцию и системное/локальное воспаление в острой фазе ишемического инсульта. Например, к ним относят P-селектин и интерлейкин-6 (IL-6), динамика которых способна прогнозировать исход при ишемическом инсульте. Концентрация интерлейкина-6 (IL-6) коррелирует с размером повреждения тканей, совпадающим с показателем титра S100β. Высокие концентрации IL-6, моноцитарного хемотаксического белка-1 и S100β свидетельствуют о наличии постинсультной инфекции. В регрессионных моделях, учитывающих биологические, демографические и сопутствующие факторы, эти биомаркеры предсказывали плохие результаты, для которых характерно увеличение концентрации указанных биомаркеров, включая концентрацию S100β (Pusch et al., 2015). Снижение уровня S100, напротив, является маркером хорошего неврологического исхода после гипоксии головного мозга, что подтверждено в исследовании пациентов, перенесших остановку кровообращения (Kim et al., 2018). Также S100B может применяться в качестве маркера «скрытых» ишемических повреждений нервной ткани, например, после каротидной эндартерэктомии и стентирования (Alserr et al., 2019).

Помимо применения белков S100 для диагностики ишемических повреждений, они интенсивно исследуются в качестве мишеней для терапии. Хотя в большинстве исследований низкомолекулярные ингибиторы и антитела к разным белкам данного семейства использовали в качестве терапии онкологических и иммунных заболеваний (Bresnick, 2018), есть данные о возможности их использования и в комплексной терапии заболеваний нервной системы. Например, в проведенном недавно исследовании на модельных мышах было показано, что применение вакцины против белка S100A9 ингибирует процесс

тромбообразования, не увеличивая риск кровотечений (Kawano et al., 2018).

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ИХ СВЯЗЬ С НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИМ БЕЛКОМ S100

Благодаря способности к регуляции активности ряда белков, S100A1 и S100B вовлечены в трансдукцию сигналов, контролирующих активность ферментов энергетического обмена в клетках мозга, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран, а также процессы клеточной гибели путем апоптоза (Heizmann, 2002; Liu et al., 2005).

Для некоторых членов семейства белков S100 характерна способность секретироваться внеклеточно и проявлять свойства цитокинов. Биологическая роль S100B, секретируемого астроцитами, различна: в физиологических (наномолярных) концентрациях преобладает нейротрофический (Donato, 2001), а в высоких (микромолярных) концентрациях – возможно проявление нейротоксических эффектов (Sen et al., 2007), вплоть до участия в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний (Nishiyama et al., 2002; Kanner et al., 2003; Cristóvão et al., 2019). С другой стороны, в проведенном недавно исследовании было показано, что высокие концентрации S100B *in vitro* не увеличивают гибель нейронов путем апоптоза и некроза, поэтому возможно, что повышение концентрации данного белка при патологических состояниях отражает компенсаторные механизмы (Hagmeyer et al., 2017). Кроме того, согласно данным исследований, S100B является маркером повреждения гемато-энцефалического барьера (Kanner et al., 2003). Это хорошо согласуется с тем фактом, что повышение уровня белков семейства S100 наблюдается при разных патологиях нервной системы, включая черепно-мозговую травму, различные опухоли нервной системы, ишемический и геморрагический инсульт (Rezaei et al., 2017), в связи с чем необходимо дальнейшее изучение специфичности отдельных белков данного семейства при конкретной патологии.

Итак, основываясь на литературных данных, пристальное внимание к роли семейства нейроспецифических белков S100 для дифференциальной диагностики, определения стратегии лечебного воздействия и прогнозирования исхода представляется не только оправданным, но необходимым. Поскольку в многоуровневом механизме ишемии мозга важное значение принадлежит процессам, происходящим на субмолекулярном уровне, т.е. металло-лигандному гомеостазу, актуальным становится вопрос изучения взаимодействия белков S100 с различными микроэлементами.

Биологическая роль микроэлементов в этиопатогенезе ишемического инсульта. Макро- и микроэлементы – неотъемлемая часть нейротрофической системы мозга. Более того, изменение макро- и микроэлементного баланса может служить предвестником нарастающей неоптимальности работы ЦНС и играть роль маркера нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений (Громова и др., 2001; Кудрин и др., 2006; Громова, 2007; Новикова и др., 2010; Курамшина и др., 2011; Зангиева и др., 2013).

Высокая биологическая активность микроэлементов связана с их участием в качестве структурных единиц в молекулах металлоферментных систем. В организме микроэлементы находятся преимущественно в виде координационных соединений. Их образование или распад может приводить к нарушению металло-лигандного гомеостаза и развитию патологических изменений: нарушение обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе дисциркуляторных заболеваний (Оберлис и др., 2008; Skalny, 2014; Радыш и др., 2015; Skalnaya et al., 2018; Максимчук, 2019).

Эссенциальные элементы поддерживают адаптационные механизмы организма, действуя антагонистически и синергически в тканях головного мозга. Знание законов межэлементных взаимодействий необходимо для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения заболеваний, а также при выборе стратегии лечения (Барашков и др., 2008). К настоящему времени сформулированы базовые законы поведения металлов в метаболизме мозга, определена их роль в нейрофизиологических процессах, распределение концентрации в разных структурах ЦНС. Установлена динамика концентрации микроэлементов в ЦНС, которая имеет связь с гормональным статусом, особенностями обменных процессов в микроэлементном гомеостазе и изменения-

ми интенсивности окислительных процессов (Skalny, 2014; Клименко и др., 2015; Klimenko et al., 2016; 2017; Skalny et al., 2017b; 2017a). Микроэлементный баланс также может оказывать воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику нейропротекторов, иметь самостоятельное нейропротекторное действие (Зангиева и др., 2013; Радыш и др., 2015; Skalnaya et al., 2018).

Исследование молекулярных механизмов взаимодействия семейства нейроспецифических белков S100 с компонентами макро- и микроэлементного гомеостаза необходимо для понимания фундаментальных патофизиологических механизмов, лежащих в основе сосудистой патологии нервной системы и впоследствии построения эффективной стратегии реабилитации при инфаркте мозга.

Биохимические механизмы взаимодействия микроэлементов с семейством нейроспецифических белков S100. Семейство кальцийсвязывающих белков S100 функционирует внутри- и внеклеточно как в качестве регуляторов гомеостатических процессов, так и в качестве эффекторов во время воспаления. Аффинность данной группы белков к катионам Ca^{2+}, Zn^{2+} и Cu^{2+} в соответствии с их плейотропными функциями была показана еще в 1998 г., при этом известно, что биологическая активность этих белков в большей степени регулируется Ca^{2+} (Heizmann et al., 1998). Гомодимерная структура белков S100 определяет их способность связывать переходные металлы на границе димера (Zn^{2+}, Cu^{2+} и Mn^{2+}). Эти связи характеризуются различной аффинностью и приводят к конформационным изменениям белка (Gilston et al., 2016).

Как уже упоминалось ранее, функции белков S100 разнообразны. Так, S100A8 и S100A9 представляют собой две основные составляющие нейтрофилов, которые могут собираться в гомодимеры, гетеродимеры и высшие олигомерные виды, включая фибриллярные структуры. Каждая из этих форм имеет собственные функции, и их образование зависит от двухвалентных катионов, особенно кальция и цинка. Однако механизм связывания цинка с S100A8/S100A9, также называемого кальпротектином, и регулирования четвертичной структуры этих белков пока неизвестен. Цинк стабилизирует тетрамеризацию S100A8 и потенциально опосредует образование новых междимерных взаимодействий, что является основанием для образования более крупных олигомеров *in vivo* (Lin et al., 2016). С помощью рентгеновской кристаллографии, а также спектроскопии и импульсного электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) показано сродство кальцийсвязывающих белков S100A8/S100A9 к Mn (II). Данным методом выявлена рентгеновская кристаллографическая структура Mn (II) – S100, содержащая один Mn (II), два Ca (II) и два Na (I) иона в одном гетеродимере (Gagnon et al., 2015).

Данные свойства нейтрофильных белков S100 имеют важное значение, поскольку изменения концентрации различных ионов модулируют несколько клеточных процессов, например, показано участие Ca^{2+} и Zn^{2+} в процессах воспаления. При активации эффекторных клеток иммунной системы концентрация внутриклеточного Ca^{2+} возрастает, распространяя сигнал активации, приводя к дегрануляции и образованию активных форм кислорода, в ответ на которые увеличивается внутриклеточная концентрация Zn^{2+} в результате клеточного антиоксидантного процесса. Показано, что протеин S100A12 (кальгранулин) играет особую роль в данном процессе, являясь провоспалительным белком, содержащимся в нейтрофилах, структура и функция которого модулируются как Ca^{2+}, так и Zn^{2+}. Этот механизм был выявлен на основе биохимических и кристаллографических данных (Reis et al., 2014). Кроме того, с помощью комплекса спектроскопических методов показано, что белок S100A12 взаимодействует в растворе как с ионами, так и липидами. Присутствие ионов Ca^{2+} и Zn^{2+} изменяет связывание, конформацию и термическую стабильность белка в присутствии липидов. Этот факт позволяет понять механизм взаимодействия данного кристаллического белка с мембраной (Garcia et al., 2013).

Белок S100A2 представляет собой белок S100, который локализуется главным образом в ядре и участвует в регуляции клеточного цикла и канцерогенеза. Регуляторная функция данного белка тесно связана с его структурой EF-руки: он имеет два участка связывания Ca^{2+} и два участка связывания Zn^{2+} на одну субъединицу. В отсутствие ионов кальция белок S100A2 может связывать три иона цинка на каждый мономер (Цветков и др., 2010). Между связыванием металлов, стабильностью белка и биологической активностью S100A2 существует синергетический эффект, согласно которому Ca^{2+} активирует и стабилизирует

белок, то есть действует как стабилизатор конформации белка, в то время как Zn^{2+} действует как дестабилизатор (Botelho et al., 2009). В исследованиях показано, что Zn^{2+} может дезактивировать S100A2, ингибируя реакцию на внутриклеточные сигналы Ca^{2+} (Botelho et al., 2009).

Влияние ионов Zn^{2+} на структуру белка показано и для других изоформ S100. В частности, исследование структуры нейроспецифического белка S100A3 показало, что связывание либо Ca^{2+}, либо Zn^{2+} ускоряет Ca^{2+}-зависимую тетрамеризацию S100A3 (Kizawa et al., 2013). Координационные свойства цинка влияют на структурную характеристику еще одного из когорты белков S100 – белка S100A15 – и определяют измененную химию поверхности с функциональными последствиями для связывания рецептора. Таким образом, S100A15 обладает способностью связывать цинк, что является уникальным свойством для белков семейства S100 (Murray et al., 2012).

Способность белков S100 связывать Zn^{2+} может играть важную роль в патофизиологии ишемических повреждений головного мозга. Исследование влияния N, N, N', N'-тетракис (2-пиридилметил) этилендиамина (TPEN) на ишемическую гибель нейронов показало, что TPEN подавляет гибель клеток и апоптоз в результате специфического хелатирования Zn^{2+}, провоцирующего гибель нейронов. Таким образом, хелатирование Zn^{2+} является способом противодействия нейрональным потерям, вызванным глобальной ишемией (Zhang et al., 2017). Возможно, связывание цинка белком S100B является протективным механизмом, поскольку *in vitro* было показано, что введение S100B, связанного с Zn^{2+}, приводит к снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+}, в то время как при введении не связанного с ионами цинка белка такого эффекта не наблюдается. Связывание цинка белком S100B также противодействует эксайтотоксичности (Hagmeyer et al., 2017).

Способность белков S100 связывать другие металлы может играть важную роль в патофизиологии ишемических повреждений нервной ткани. При исследовании белка S100A13 было выявлено, что ионы Ca^{2+} и Cu^{2+} синергично взаимодействуют с комплексом белков FGF1-S100A13: синергические эффекты Ca^{2+} и Cu^{2+} играют ключевую роль во взаимодействии между FGF1 и S100A13. Известно, что белки FGFs относятся к семейству факторов роста, участвующих в ангиогенезе, компенсаторном процессе при ишемизации мозга (Matsunaga et al., 2008). Таким образом, белки S100 могут принимать участие в процессах восстановления после ишемических повреждений за счет их роли в процессах ангиогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных исследованиях показан синергичный механизм взаимодействия комплекса белков S100 с ионами металлов, что играет ключевую роль как в процессах воспаления и ишемических повреждений нервной ткани, лежащих в основе патофизиологии инсульта, так и при ангиогенезе – компенсаторном процессе при ишемизации мозга.

Известно, что хелатирование Zn^{2+} является способом противодействия нейрональным потерям, вызванным глобальной ишемией. В этом процессе белкам S100 принадлежит особая роль, так как белки S100 обладают гомодимерной структурой, определяющей их способность связывать переходные металлы на границе димера: они связывают ионы Zn^{2+}, Cu^{2+} и Mn^{2+}. Эти связи характеризуются различной аффинностью и приводят к конформационным изменениям белка. Синергичное участие класса нейроспецифических белков S100 и металлолигандного гомеостаза в этиопатогенезе ишемического инсульта дает возможность формирования нового подхода к исследованию патофизиологических механизмов дизрегуляционных расстройств нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

Бакунц Г.О. Эндогенные факторы церебрального инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 357 с.

Барашков Г.К., Зайцева Л.И. Использование законов межэлементных взаимодействий для понимания механизмов некоторых заболеваний человека. Биомедицинская химия. 2008. Т. 54. № 3. С. 266–277.

Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях. Общая реаниматология. 2011. Т. 7. №6. С. 22–26.

Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Международный неврологический журнал. 2007. № 2. С. 94–104.

Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: «АЛЕВ-В», 2001. 272 с.

Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. (ред.). Дизрегуляционная патология нервной системы. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. 510 с.

Зангиева З.К., Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов

А.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. №3–2. С. 30–36.

Клименко Л.Л., Скальный А.В., Турна А.А., Савостина М.С., Мазилина А.Н., Баскаков И.С., Буданова М.Н. Энергетический метаболизм мозга и металло-лигандный гомеостаз в этиопатогенезе ишемического инсульта. Микроэлементы в медицине. 2015. Т. 16. № 2. С. 18–27.

Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение. Неврологический журнал. 2012. Т. 17. № 1. С. 37–42.

Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.

Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Громова О.А. Нарушения микроэлементного баланса у пациентов с ишемическим инсультом. Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6. № 5. С. 70–73.

Максимчук Т.П., Скальный А.В, Радыш И.В., Шафран Л.М., Скальная М.Г., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В., Айсувакова О.П., Грабеклис А.Р. Бионеорганическая химия с основами медицинской элементологии. М.: РУДН, 2019.

Новикова Л.Б., Громова О.А., Курамшина Д.Б. Роль микроэлементов при ишемическом инсульте. Медицинский вестник Башкортостана. 2010. Т. 5. № 4. С. 156–160.

Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб: Наука, 2008. 544 с.

Радыш И.В., Скальный А.В. Введение в медицинскую элементологию: учебное пособие. М.: РУДН, 2015. 200 с.

Тул, Джеймс Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 597 с.

Цветков Ф.О., Девред Ф., Макаров А.А. Термодинамика связывания цинка белком S100A2. Молекулярная биология. 2010. Т. 44. № 5. С. 938–942.

Ahmad O., Wardlaw J., Whiteley W.N. Correlation of Levels of Neuronal and Glial Markers with Radiological Measures of Infarct Volume in Ischaemic Stroke: A Systematic Review. Cerebrovasc. Dis. 2012, 33(1):47–54.

Albertson M., Sharma J. Stroke: Current Concepts. S. D. Med. 2014, 67(11):455, 457–61, 463–65.

Alserr A.H., Elwan H., Antonopoulos C.N., Abdelreheem A., Elmahdy H., Sayed A., Taha A., Maratou E., Brountzos E., Khairy H., Liapis C.D. Using Serum S100-β Protein as a Biomarker for Comparing Silent Brain Injury in Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting. Int. Angiol. 2019, 38(2):136–42.

Armstrong C.W.L., Bosio E., Neil C., Brown S.G.A., Hankey G.J., Fatovich D.M. Distinct Inflammatory Responses Differentiate Cerebral Infarct from Transient Ischaemic Attack. J. Clin. Neurosci. 2017, 35 (January):97–103.

Botelho H.M., Koch M., Fritz G., Gomes C.M. Metal Ions Modulate the Folding and Stability of the Tumor Suppressor Protein S100A2. FEBS J. 2009, 276(6):1776–86.

Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., Santos Costa J., Cordeiro G., Cunha L., Gonçalves A.F., Pinheiro J. S100β Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2018, 27(7):1890–96.

Bresnick A.R. S100 Proteins as Therapeutic Targets. Biophys. Rev. 2018, 10(6):1617–29.

Bustamante A., López-Cancio E., Pich S., Penalba A., Giralt D., García-Berrocoso T., Ferrer-Costa C., Gasull T., Hernández-Pérez M., Millan M., Rubiera M., Cardona P., Cano L., Quesada H., Terceño M., Silva Y., Castellanos M., Garces M., Reverté S., Ustrell X., Marés R., Baiges J.J., Serena J., Rubio F., Salas E., Dávalos A., Montaner J. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke. Stroke. 2017, 48(9):2419–25.

Cristóvão J.S., Gomes C.M. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. Front. Neurosci. 2019, 13:463.

Donato, R. S100: A Multigenic Family of Calcium-Modulated Proteins of the EF-Hand Type with Intracellular and Extracellular Functional Roles. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2001, 33(7):637–68.

Foerch C., Singer C.O., Neumann-Haefelin T., du Mesnil de Rochemont R., Steinmetz H., Sitzer M. Evaluation of Serum S100B as a Surrogate Marker for Long-Term Outcome and Infarct Volume in Acute Middle Cerebral Artery Infarction. Arch. Neurol. 2005, 62(7):1130–34.

Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F., Humpich M., Kahles T., Goertler M., Alvarez-Sabín J., Wallesch C.W., Molina C.A., Steinmetz H., Sitzer M., Montaner J. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. Stroke. 2007, 38(9):2491–95.

Gagnon D.M., Brophy M.B., Bowman S.E.J., Stich T.A., Drennan C.L., Britt R.D., Nolan E.M. Manganese Binding Properties of Human Calprotectin under Conditions of High and Low Calcium: X-Ray Crystallographic and Advanced Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopic Analysis. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137(8):3004–16.

Garcia A.F., Lopes J.L., Costa-Filho A.J., Wallace B.A., Araujo A.P.U. Membrane Interactions of S100A12 (Calgranulin C). PLoS One. 2013, 8(12).

Gilston B.A., Skaar E.P., Chazin W.J. Binding of Transition Metals to S100 Proteins. Sci. China. Life Sci. 2016, 59(8):792–801.

Hagmeyer S., Cristóvão J.S., Mulvihill, J.J.E. Boeckers T.M., Gomes C.M., Grabrucker A.M. Zinc Binding to S100B Affords Regulation of Trace Metal Homeostasis and Excitotoxicity in the Brain. Front. Mol. Neurosci. 2017, 10:456.

Heizmann C.W. The Multifunctional S100 Protein Family. In: Calcium-Binding Protein Protoc. New Jersey: Humana Press, 2002, 172:069–080.

Heizmann C.W., Cox J.A. New Perspectives on S100 Proteins: A Multi-Functional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-Binding Protein Family. Biometals. 1998, 11(4):383–397.

Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W. S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. Front. Biosci. 2002, 7(May):1356–1368.

Kanner A.A., Marchi N., Fazio V., Mayberg M.R., Koltz M.T., Siomin V., Stevens G.H.J., Masaryk T., Aumayr B. Ayumar B., Vogelbaum M.A., Barnett G.H., Janigro D. Serum S100beta: A Noninvasive Marker of Blood-Brain Barrier Function and Brain Lesions. Cancer 2003, 97(11):2806–2813.

Kartal A.G., Yılmaz S., Yaka E., Pekdemir M., Sarısoy H.T., Çekmen M.B., Yüksel M. Diagnostic Value of S100B Protein in the Differential Diagnosis of Acute Vertigo in the Emergency Department. Edited by Clifton Callaway. Acad. Emerg. Med. 2014, 21(7):736–741.

Kawano T., Shimamura M., Nakagami H., Iso T., Koriyama H., Takeda S., Baba K., Sakaguchi M., Morishita R., Mochizuki H. Therapeutic Vaccine Against S100A9 (S100 Calcium-Binding Protein A9) Inhibits Thrombosis Without

Increasing the Risk of Bleeding in Ischemic Stroke in Mice. Hypertension 2018, 72(6):1355–1364.

Kim M.-J., Kim T., Suh G.J., Kwon W.J., Kim K.S., Jung Y.S., Ko J.-I., Shin S.M., Lee A.R. Association between the Simultaneous Decrease in the Levels of Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and S100 Protein and Good Neurological Outcomes in Cardiac Arrest Survivors. Clin. Exp. Emerg. Med. 2018, 5(4):211–18.

Kizawa K., Jinbo, Y. Inoue T., Takahara H., Unno M., Heizmann C.W., Izumi Y. Human S100A3 Tetramerization Propagates Ca(2+)/Zn(2+) Binding States. Biochim. Biophys. Acta. 2013, 1833(7):1712–1719.

Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savosyina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. TEMA 16/ ISTERH/ NTES Abstracts. In J. Trace Elem. Med. Biol. 2017, 41:22

Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Tinkov A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I., Nikonorov A.A. Serum Trace Element Profiles, Prolactin, and Cortisol in Transient Ischemic Attack Patients. Biol. Trace Elem. Res. 2016, 172(1):93–100.

Lin H., Andersen G.R., Yatime L. Crystal Structure of Human S100A8 in Complex with Zinc and Calcium. BMC Struct. Biol. 2016, 16(1):8.

Liu L., Li Y., Van Eldik L.J., Griffin W.S.T., Barger S.W. S100B-Induced Microglial and Neuronal IL-1 Expression Is Mediated by Cell Type-Specific Transcription Factors. J. Neurochem. 2005, 92(3):546–553.

Matsunaga H., Ueda H. Synergistic Ca2+ and Cu2+ Requirements of the FGF1-S100A13 Interaction Measured by Quartz Crystal Microbalance: An Initial Step in Amlexanox-Reversible Non-Classical Release of FGF1. Neurochem. Int. 2008, 52(6):1076–1085.

Moore B.W. A Soluble Protein Characteristic of the Nervous System. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965, 19(6):739–744.

Murray J.I., Tonkin M.L., Whiting A.L., Peng F., Farnell B., Cullen J.T., Hof F., Boulanger M.J. Structural Characterization of S100A15 Reveals a Novel Zinc Coordination Site among S100 Proteins and Altered Surface Chemistry with Functional Implications for Receptor Binding. BMC Struct. Biol. 2012, 12(1):16.

Nishiyama H., Knöpfel T., Endo S., Itohara S. Glial Protein S100B Modulates Long-Term Neuronal Synaptic Plasticity. Proc. Natl. Acad. Sci. 2002, 99(6):4037–4042.

Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K., Zorn M., Schwaninger M., Bruckner T., Auffarth G.U., Veltkamp R. Serum Protein S100β Is a Diagnostic Biomarker for Distinguishing Posterior Circulation Stroke from Vertigo of Nonvascular Causes. Eur. Neurol. 2014, 72(5–6):278–284.

Pusch, Gabriella, Birgit Debrabant, Tihamer Molnar, Gergely Feher, Viktoria Papp, Miklos Banati, Norbert Kovacs, Laszlo Szapary, and Zsolt Illes. Early Dynamics of P-Selectin and Interleukin 6 Predicts Outcomes in Ischemic Stroke. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2015. 24(8):1938–1947.

Reis R.A.G., Bortot L.O., Caliri A. In Silico Assessment of S100A12 Monomer and Dimer Structural Dynamics: Implications for the Understanding of Its Metal-Induced Conformational Changes. J. Biol. Inorg. Chem. 2014, 19(7):1113–1120.

Rezaei O., Pakdaman H., Gharehgozli K., Simani L., Vahedian-Azimi A., Asaadi S., Sahraei Z., Hajiesmaeili M. S100 B: A New Concept in Neurocritical Care. Iran. J. Neurol. 2017, 16(2):83–89.

Sen J., Belli A. S100B in Neuropathologic States: The CRP of the Brain? J. Neurosci. Res. 2007, 85(7):1373–80.

Serum Trace Elements Are Associated with Hemostasis, Lipid Spectrum and Inflammatory Markers in Men Suffering from Acute Ischemic Stroke. Metab. Brain Dis. 2017a, 32(3):779–788.

Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential Trace Elements in Human Health: A Physician's View. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2018. 224 p.

Skalny A.V. Pharmacolgy and Nutritional Intrervention in the Treatment of Disease // Pharmacolgy and Nutritional Intrervention in the Treatment of Disease. Edited by Atroshi F. 2014. 225-241.

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. 2017b, 43(September):142–147.

Wakisaka Y., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Matsuo R., Hata J., Gotoh S., Isomura T., Awano H., Suzuki K., Fukuda K., Okada Y., Kiyohara Y., Ooboshi H., Kitazono T., REBIOS Investigators. Plasma S100A12 Is Associated with Functional Outcome after Ischemic Stroke: Research for Biomarkers in Ischemic Stroke. J. Neurol. Sci. 2014, 340(1–2):75–79.

Wang L., Jiang J., Du L., Zhang X., Wang C. The Prognostic Value of Serum Pregnancy-Associated Plasma Protein A, S100 and High Sensitivity C-Reactive Protein in Acute Ischemic Stroke Patients without Heparin Administration. Clin. Biochem. 2014, 47(16–17):187–191.

Zhang F., Ma X.-L., Wang Y.-X., He C.-C., Tian K., Wang H.-G., An D., Heng B., Xie L.-H., Liu Y.-Q. TPEN, a Specific Zn^{2+} Chelator, Inhibits Sodium Dithionite and Glucose Deprivation (SDGD)-Induced Neuronal Death by Modulating Apoptosis, Glutamate Signaling, and Voltage-Gated K^+ and Na^+ Channels. Cell. Mol. Neurobiol. 2017, 37(2):235–250.

Zhou S., Bao J., Wang Y., Pan S. S100β as a Biomarker for Differential Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage and Ischemic Stroke. Neurol. Res. 2016, 38 (4):327–332.

NEUROSPECIFIC PROTEINS OF S100 FAMILY AND METAL-LIGAND HOMEOSTASIS IN ETIOPATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE: A LITERATURE REVIEW

L.L. Klimenko [1], A.I. Deev [1], I.S. Baskakov [1], M.N. Budanova [1], A. Kh. Zabirova [2], A.N. Mazilina [3], M.S. Savostina [3]

[1] N.N. Semenov Institute of Chemical Physics in Russian Academy of Sciences, Kosygina str., 4, Moscow, 119991, Russia
[2] Lomonosov Moscow State University, Lomonosovsky av., 27k1, Moscow, 119234, Russia
[3] Hospital № 123 of FMBA of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT. Investigation of pathogenic pathways underlying brain ischemia remains one of the most important topics in modern science, both for finding new biomarkers and development of treatment strategies. According to many studies, proteins of S100 family play an important role in the pathogenesis of brain ischemia and can be used as diagnostic biomarkers or predictors of neurologic outcome in patients with ischemic stroke and intracranial hemorrhage. The aim of this review is to briefly describe the pleiotropic effects of this proteins, their role in metal-ligand homeostasis and their use as biomarkers in ischemic damage of brain tissue. S100 protein family consists of 18 tissue-specific monomers, some of which are neurospecific and present in astrocytes, microglia and oligodendrocytes. The ability of S100 proteins to bind metal ions, such as Ca^{2+}, Zn^{2+}, Mg^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+} is one of the most important properties of these proteins, that modulates many of their effects. These proteins are involved in control of energy metabolism in the cell, calcium homeostasis, cell cycle, functions of cytoskeleton, transcription and expression of other proteins, proliferation and differentiation of many cell types, their mobility, secretion, structural organization of biomembranes, cell death through apoptotic pathways. Binding of metal ions, such as Zn^{2+}, can lead to conformational changes of S100 proteins, influencing their properties, such as binding to growth factor receptors or ability to bind Ca^{2+}. However, many of mechanisms, underlying role of S100 members in brain ischemia, require further investigation, that is important both for clinical medicine and basic science.

KEYWORDS: S100, stroke, metal-ligand homeostasis, Mg, Zn, Mn, Cu.

REFERENCES

Bakunts G.O. Endogenous factors of cerebral stroke. Moscow, 2011 [in Russ.].

Barashkov G.K., Zaytseva L.I. Using the laws of inter-element interactions for understanding the mechanisms of some human diseases. Biomeditsinskaya khimiya. 2008, 54(3):266–277 (in Russ).

Beloborodova N.V., Dmitriyeva I.B., Chernevskaya E.A. Diagnostic value of S100B protein in critical conditions. Obshchaya reanimatologiya. 2011, 7(6):22–26 [in Russ.].

Gromova O.A. Neurotrophic system of the brain: neuropeptides, macro and trace elements, neurotrophic drugs. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal. 2007, 2(12):94–106 [in Russ.].

Gromova O.A., Kudrin A.V. Neurochemistry of macro and trace elements. New approaches to pharmacotherapy. Moscow, 2001 [in Russ.].

Gusev E.I., Kryzhanovskiy G.N. (eds.). Dysregulyatory pathology of the nervous system. Moscow, 2009 [in Russ.].

Zangieva Z.K., Torshin I.Iu., Gromova O.A., Nikonov A.A. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2013, 113(3–2):30–36 [in Russ.].

Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Savostina M.S., Mazilina A.N., Baskakov I.S., Budanova M.N. Energy metabolism of the brain and the metal-ligand homeostasis in the etiopathogenesis of ischemic stroke. Trace Elements in Medicine (Moscow). 2015, 16(2):18−27 [in Russ.].

Krasnov A.V. Astrocytic brain proteins: structure, function and clinical relevance. Nevrologicheskii Zhurnal. 2012, (1):37–42 [in Russ.].

Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace elements in neurology. Moscow, 2006 [in Russ.].

Kuramshina D.B., Novikova L.B., Gromova O.A. Microelement imbalance in ischemic stroke patients. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2011, 6(5):70–73 [in Russ.].

Maksimchuk T.P., Skalny A.V, Radysh I.V., Shafran L.M., Skalnaya M.G., Pykhteyeva E.G., Bolshoy D.V., Aysuvakova O.P., Grabeklis A.R. Bioinorganic chemistry with basics of medical elementology. Moscow, 2019 [in Russ.]

Novikova L.B., Gromova O.A., Kuramshina D.B. The role of micronutrients in ischemic stroke. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2010, 5(4):156–160 [in Russ.].

Oberleas D., Harland B., Skalny A. Biological role of macro- and trace elements ments in humans and animals. Saint

Petersburg: Nauka, 2008 (in Russ)).

Radysh I.V., Skalny A.V. Introduction into medical elementology: a study guide. Moscow, 2015 [in Russ.].

Tul D.F. Vascular diseases of the brain. Moscow, 2007 [in Russ.].

Tsvetkov F.O., Devred F., Makarov A.A Thermodynamics of zinc binding to human S100A2. Molekulyarnaya biologiya. 2010, 44(5):938–942 [in Russ.].

Ahmad O., Wardlaw J., Whiteley W.N. Correlation of Levels of Neuronal and Glial Markers with Radiological Measures of Infarct Volume in Ischaemic Stroke: A Systematic Review. Cerebrovasc. Dis. 2012, 33(1):47–54.

Albertson M., Sharma J. Stroke: Current Concepts. S. D. Med. 2014, 67(11):455, 457–61, 463–65.

Alserr A.H., Elwan H., Antonopoulos C.N., Abdelreheem A., Elmahdy H., Sayed A., Taha A., Maratou E., Brountzos E., Khairy H., Liapis C.D. Using Serum S100-β Protein as a Biomarker for Comparing Silent Brain Injury in Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting. Int. Angiol. 2019, 38(2):136–42.

Armstrong C.W.L., Bosio E., Neil C., Brown S.G.A., Hankey G.J., Fatovich D.M. Distinct Inflammatory Responses Differentiate Cerebral Infarct from Transient Ischaemic Attack. J. Clin. Neurosci. 2017, 35 (January):97–103.

Botelho H.M., Koch M., Fritz G., Gomes C.M. Metal Ions Modulate the Folding and Stability of the Tumor Suppressor Protein S100A2. FEBS J. 2009, 276(6):1776–86.

Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., Santos Costa J., Cordeiro G., Cunha L., Gonçalves A.F., Pinheiro J. S100β Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2018, 27(7):1890–96.

Bresnick A.R. S100 Proteins as Therapeutic Targets. Biophys. Rev. 2018, 10(6):1617–29.

Bustamante A., López-Cancio E., Pich S., Penalba A., Giralt D., García-Berrocoso T., Ferrer-Costa C., Gasull T., Hernández-Pérez M., Millan M., Rubiera M., Cardona P., Cano L., Quesada H., Terceño M., Silva Y., Castellanos M., Garces M., Reverté S., Ustrell X., Marés R., Baiges J.J., Serena J., Rubio F., Salas E., Dávalos A., Montaner J. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke. Stroke. 2017, 48(9):2419–25.

Cristóvão J.S., Gomes C.M. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. Front. Neurosci. 2019, 13:463.

Donato, R. S100: A Multigenic Family of Calcium-Modulated Proteins of the EF-Hand Type with Intracellular and Extracellular Functional Roles. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2001, 33(7):637–68.

Foerch C., Singer C.O., Neumann-Haefelin T., du Mesnil de Rochemont R., Steinmetz H., Sitzer M. Evaluation of Serum S100B as a Surrogate Marker for Long-Term Outcome and Infarct Volume in Acute Middle Cerebral Artery Infarction. Arch. Neurol. 2005, 62(7):1130–34.

Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F., Humpich M., Kahles T., Goertler M., Alvarez-Sabín J., Wallesch C.W., Molina C.A., Steinmetz H., Sitzer M., Montaner J. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. Stroke. 2007, 38(9):2491–95.

Gagnon D.M., Brophy M.B., Bowman S.E.J., Stich T.A., Drennan C.L., Britt R.D., Nolan E.M. Manganese Binding Properties of Human Calprotectin under Conditions of High and Low Calcium: X-Ray Crystallographic and Advanced Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopic Analysis. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137(8):3004–16.

Garcia A.F., Lopes J.L., Costa-Filho A.J., Wallace B.A., Araujo A.P.U. Membrane Interactions of S100A12 (Calgranulin C). PLoS One. 2013, 8(12).

Gilston B.A., Skaar E.P., Chazin W.J. Binding of Transition Metals to S100 Proteins. Sci. China. Life Sci. 2016, 59(8):792–801.

Hagmeyer S., Cristóvão J.S., Mulvihill, J.J.E. Boeckers T.M., Gomes C.M., Grabrucker A.M. Zinc Binding to S100B Affords Regulation of Trace Metal Homeostasis and Excitotoxicity in the Brain. Front. Mol. Neurosci. 2017, 10:456.

Heizmann C.W. The Multifunctional S100 Protein Family. In: Calcium-Binding Protein Protoc. New Jersey: Humana Press, 2002, 172:069–080.

Heizmann C.W., Cox J.A. New Perspectives on S100 Proteins: A Multi-Functional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-Binding Protein Family. Biometals. 1998, 11(4):383–397.

Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W. S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. Front. Biosci. 2002, 7(May):1356-1368.

Kanner A.A., Marchi N., Fazio V., Mayberg M.R., Koltz M.T., Siomin V., Stevens G.H.J., Masaryk T., Aumayr B. Ayumar B., Vogelbaum M.A., Barnett G.H., Janigro D. Serum S100beta: A Noninvasive Marker of Blood-Brain Barrier Function and Brain Lesions. Cancer 2003, 97(11):2806–2813.

Kartal A.G., Yılmaz S., Yaka E., Pekdemir M., Sarısoy H.T., Çekmen M.B., Yüksel M. Diagnostic Value of S100B Protein in the Differential Diagnosis of Acute Vertigo in the Emergency Department. Edited by Clifton Callaway. Acad. Emerg. Med. 2014, 21(7):736–741.

Kawano T., Shimamura M., Nakagami H., Iso T., Koriyama H., Takeda S., Baba K., Sakaguchi M., Morishita R., Mochizuki H. Therapeutic Vaccine Against S100A9 (S100 Calcium-Binding Protein A9) Inhibits Thrombosis Without Increasing the Risk of Bleeding in Ischemic Stroke in Mice. Hypertension 2018, 72(6):1355–1364.

Kim M.-J., Kim T., Suh G.J., Kwon W.J., Kim K.S., Jung Y.S., Ko J.-I., Shin S.M., Lee A.R. Association between the Simultaneous Decrease in the Levels of Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and S100 Protein and Good Neurological Outcomes in Cardiac Arrest Survivors. Clin. Exp. Emerg. Med. 2018, 5(4):211–18.

Kizawa K., Jinbo, Y. Inoue T., Takahara H., Unno M., Heizmann C.W., Izumi Y. Human S100A3 Tetramerization Propagates Ca(2+)/Zn(2+) Binding States. Biochim. Biophys. Acta. 2013, 1833(7):1712–1719.

Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savosyina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. TEMA 16/ ISTERH/ NTES Abstracts. In J. Trace Elem. Med. Biol. 2017, 41:22

Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Tinkov A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I., Nikonorov A.A. Serum Trace Element Profiles, Prolactin, and Cortisol in Transient Ischemic Attack Patients. Biol. Trace Elem. Res. 2016, 172(1):93–100.

Lin H., Andersen G.R., Yatime L. Crystal Structure of Human S100A8 in Complex with Zinc and Calcium. BMC Struct. Biol. 2016, 16(1):8.

Liu L., Li Y., Van Eldik L.J., Griffin W.S.T., Barger S.W. S100B-Induced Microglial and Neuronal IL-1 Expression Is Mediated by Cell Type-Specific Transcription Factors. J. Neurochem. 2005, 92(3):546–553.

Matsunaga H., Ueda H. Synergistic Ca2+ and Cu2+ Requirements of the FGF1-S100A13 Interaction Measured by Quartz Crystal Microbalance: An Initial Step in Amlexanox-Reversible Non-Classical Release of FGF1. Neurochem. Int. 2008, 52(6):1076–1085.

Moore B.W. A Soluble Protein Characteristic of the Nervous System. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965, 19(6):739–744.

Murray J.I., Tonkin M.L., Whiting A.L., Peng F., Farnell B., Cullen J.T., Hof F., Boulanger M.J. Structural Characterization of S100A15 Reveals a Novel Zinc Coordination Site among S100 Proteins and Altered Surface Chemistry with Functional Implications for Receptor Binding. BMC Struct. Biol. 2012, 12(1):16.

Nishiyama H., Knöpfel T., Endo S., Itohara S. Glial Protein S100B Modulates Long-Term Neuronal Synaptic Plasticity. Proc. Natl. Acad. Sci. 2002, 99(6):4037–4042.

Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K., Zorn M., Schwaninger M., Bruckner T., Auffarth G.U., Veltkamp R. Serum Protein S100β Is a Diagnostic Biomarker for Distinguishing Posterior Circulation Stroke from Vertigo of Nonvascular Causes. Eur. Neurol. 2014, 72(5–6):278–284.

Pusch, Gabriella, Birgit Debrabant, Tihamer Molnar, Gergely Feher, Viktoria Papp, Miklos Banati, Norbert Kovacs, Laszlo Szapary, and Zsolt Illes. Early Dynamics of P-Selectin and Interleukin 6 Predicts Outcomes in Ischemic Stroke. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2015. 24(8):1938–1947.

Reis R.A.G., Bortot L.O., Caliri A. In Silico Assessment of S100A12 Monomer and Dimer Structural Dynamics: Implications for the Understanding of Its Metal-Induced Conformational Changes. J. Biol. Inorg. Chem. 2014, 19(7):1113–1120.

Rezaei O., Pakdaman H., Gharehgozli K., Simani L., Vahedian-Azimi A., Asaadi S., Sahraei Z., Hajiesmaeili M. S100 B: A New Concept in Neurocritical Care. Iran. J. Neurol. 2017, 16(2):83–89.

Sen J., Belli A. S100B in Neuropathologic States: The CRP of the Brain? J. Neurosci. Res. 2007, 85(7):1373–80.

Serum Trace Elements Are Associated with Hemostasis, Lipid Spectrum and Inflammatory Markers in Men Suffering from Acute Ischemic Stroke. Metab. Brain Dis. 2017a, 32(3):779–788.

Skalnaya M.G., Skalny A.V. Essential Trace Elements in Human Health: A Physician's View. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2018. 224 p.

Skalny A.V. Pharmacolgy and Nutritional Intrervention in the Treatment of Disease // Pharmacolgy and Nutritional Intrervention in the Treatment of Disease. Edited by Atroshi F. 2014. 225-241.

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. 2017b, 43(September):142–147.

Wakisaka Y., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Matsuo R., Hata J., Gotoh S., Isomura T., Awano H., Suzuki K., Fukuda K., Okada Y., Kiyohara Y., Ooboshi H., Kitazono T., REBIOS Investigators. Plasma S100A12 Is Associated with Functional Outcome after Ischemic Stroke: Research for Biomarkers in Ischemic Stroke. J. Neurol. Sci. 2014, 340(1–2):75–79.

Wang L., Jiang J., Du L., Zhang X., Wang C. The Prognostic Value of Serum Pregnancy-Associated Plasma Protein A, S100 and High Sensitivity C-Reactive Protein in Acute Ischemic Stroke Patients without Heparin Administration. Clin. Biochem. 2014, 47(16–17):187–191.

Zhang F., Ma X.-L., Wang Y.-X., He C.-C., Tian K., Wang H.-G., An D., Heng B., Xie L.-H., Liu Y.-Q. TPEN, a Specific Zn^{2+} Chelator, Inhibits Sodium Dithionite and Glucose Deprivation (SDGD)-Induced Neuronal Death by Modulating Apoptosis, Glutamate Signaling, and Voltage-Gated K+ and Na+ Channels. Cell. Mol. Neurobiol. 2017, 37(2):235–250.

Zhou S., Bao J., Wang Y., Pan S. S100β as a Biomarker for Differential Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage and Ischemic Stroke. Neurol. Res. 2016, 38 (4):327–332.