

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ПРОТЕИН С, D-ДИМЕРЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫА.Н. Мазилина^{1*}, А.Д. Фесюн^{2,3}, М.Ю. Яковлев^{3,4}, Л.Л. Клименко⁵¹ КБ № 123 ФМБА России, г. Одинцово, Московская обл., Россия² «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Новый Арбат, 32, 121099, Москва, Россия³ Медицинский институт непрерывного образования, ФГБОУ ВО «МГУПП»
Волоколамское шоссе, д.11, 125080, Москва, Россия⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский
Университет),

ул. Трубецкая, д.8/2, 119048, Москва, Россия

⁵ Учреждение Российской академии наук
Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН,
ул. Косыгина, 4119991, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Исследованы молекулярные и субмолекулярные механизмы этиопатогенеза ишемического инсульта. Факторы свертывания крови – протеин С и D-димеры – принимают участие в формировании ишемического очага. Концентрация протеина С у пациентов с ишемическим инсультом увеличивается: активированный протеин С оказывает плейотропное нейрорегенеративное и нейропротекторное действие при инсульте и коррелирует с улучшением функционального статуса. Нейроспецифические белки D-димеры являются маркером активации тромбоцитов: избыток D-димера свидетельствует об активации фибринолиза и связана с воспалением при ишемическом инсульте.

Металлолигандный гомеостаз оказывает модулирующее влияние на структуру и функцию белков многокомпонентной системы свертывания крови. Цинк служит эффектором коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза и является кофактором антиоксидантных ферментов, защищающих мозг от окислительного стресса. Ионы цинка усиливают связывание активированного протеина С с рецептором протеина С эндотелиальных клеток. Селен входит в состав глутатионовых ферментов, принимающих участие в антиоксидантной защите при сосудистой патологии: селен-содержащие ферменты являются модуляторами функции мозга. Ионы меди модулируют систему свертывания крови, как и антиоксидантную систему. Низкая концентрация магния является фактором риска возникновения инсульта, то есть маркером-предвестником. Как недостаток, так и избыток железа в нервной ткани приводит к усилению прооксидантных процессов. Высокий уровень ферритина в сыворотке крови является фактором риска инсульта. Таким образом, макро- и микроэлементный баланс – основа молекулярных механизмов ишемического инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: протеин с, d-димеры, макро- и микроэлементы, ишемический инсульт.

ВВЕДЕНИЕ

Факторы коагуляции крови и другие белки, модулирующие каскад коагуляции, влияют на патофизиологию центральной нервной системы. Метаболизм рецепторов является центром регуляторной сети, активируемой протеином С и тромбином. Эти белки обладают свойством встраиваться в синаптический гомеостаз, отличный от самой коагуляции и модулировать нейронные сети, воздействуя как на нейроны,

астроциты и глиальные клетки, так и на клетки циркулирующей иммунной системы.

Таким образом, не оставляет сомнений участие факторов свертывания крови – протеина С и D-димеров – в этиопатогенезе ишемического инсульта. Результаты исследования открывают возможности для терапевтического использования агониста/антагониста этих белков в лечении заболеваний центральной нервной системы. (De Luca et al., 2017; Griffin et al., 2018).

* Адрес для переписки:

Мазилина Аксана Николаевна

E-mail: gman65@mail.ru

Изменение макро- и микроэлементного баланса может служить предвестником функциональных нарушений в центральной нервной системе (ЦНС) и играть роль маркера нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений. Макро- и микроэлементы, являясь непосредственными участниками биохимических процессов, поддерживают адаптационные механизмы организма, оказывая антагонистические и синергические взаимодействия на ткань мозга (Xiao et al., 2019).

Таким образом, механизм запуска ишемического инсульта имеет многоуровневый характер, и истоки этого механизма находятся на молекулярном и субмолекулярном уровнях.

Протеин С

Протеин С – активируемый фактор свертывания, основной физиологический антикоагулянт, который активируется под действием тромбина. При этом он превращается в активированный протеин С, который способен связываться с протеином S 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 тромбомодулина. Дефицит протеина С связан с высоким риском развития тромбоза и является частой причиной тромбоземблических заболеваний, в том числе ишемического инсульта (Khare et al., 2004; Slavik et al., 2009).

Известно, что протеин С представляет собой витамин К-зависимый плазменный зимоген с энергией 62 кДа, который после активации сериновой протеазы играет важную роль в физиологической регуляции свертывания крови. Поскольку протеин С – один из основных естественных ингибиторов коагуляции, приобретенные или наследственные недостатки этого белка приводят к чрезмерной генерации тромбина (Nepner et al, 2013).

В исследовании (Girolami et al, 2018; Cole et al., 2018) проанализирован генетический механизм нарушения свертываемости крови. Показано, что мутация в одном факторе свертывания FV приводит к устойчивости к активированному

протеину С, функция которого – опосредованное подавление генерации тромбина посредством протеолитической инактивации активированного фактора V (FVa) и FVIIIa, а также увеличенный фибринолиз – путем нейтрализации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) активированным белком С (Gando et al., 2018).

Концентрация протеина С (APC) увеличивается у пациентов с ишемическим инсультом и септическим шоком и коррелирует с остальными маркерами коагуляции. Повышенные уровни APC при поступлении являются независимым предиктором смертности (Becher et al., 2018). В экспериментальном исследовании показано, что маркеры коагуляции, включая протеин С и D-димеры, положительно коррелируют с возрастом (Rhu et al., 2018). Активированный протеин С является универсальным и репрезентативным биомаркером, позволяющим четко дифференцировать ишемический и геморрагический инсульт с достоверностью 96% (Misra, Kumar et al., 2017).

Исследования с использованием человеческих фетальных нервных стволовых клеток и клеток-предшественников показывают, что ЗКЗА-APC способствует нейрогенезу *in vitro*, а также *in vivo* на модели инсульта окклюзии средней мозговой артерии мыши. Данные результаты позволяют использовать активированный протеин С для мультиагентной комбинированной терапии при ишемическом инсульте и других невропатологиях (Griffin et al., 2018). В экспериментальном исследовании при окклюзии дистальной средней мозговой артерии экзогенный активированный протеин С (APC) значительно уменьшал размер инфаркта мозга, отек и апоптоз нейронов (Sinha et al., 2018).

Активированный протеин С оказывает плеiotропное противовоспалительное, антиапоптотическое, антитромботическое, цитопротекторное и нейрорегенеративное действие при инсульте и является убедительным кандидатом на новый подход к лечению острого ишемического инсульта: реканализация сосудов коррелирует с улучшением функционального статуса и снижением смертности. Применение протеина С в терапии острого ишемического инсульта обладает свойством нейропротекции и заменяет комбинированную нейротромбэктомии или тромболизис.

При лечении острого ишемического инсульта реканализация сосудов коррелирует с функциональным статусом, смертностью и другими факторами. Однако сохраняется существенное

несоответствие между коэффициентами реканализации и коэффициентами благоприятного исхода. Аналоги активированного протеина С также оказывают плейотропное противовоспалительное, антиапоптотическое, антитромботическое, цитопротекторное и нейрорегенеративное действие при ишемическом инсульте и, таким образом, являются перспективными кандидатами на этот новый подход (Amar et al., 2018).

D-димеры как репрезентативный биомаркер ишемического инсульта

Биомаркеры крови – экономически эффективный и действенный метод диагностики ишемического инсульта. Среди изученных биомаркеров только натрийуретический пептид В-типа (BNP) и D-димер доказали свою клиническую эффективность, поскольку являются оптимальными биомаркерами для диагностики и дифференцировки ишемического инсульта (Pandey et al., 2019).

Нейроспецифические белки D-димеры являются маркером активации тромбоцитов. D-димеры – продукты деградации поперечно-сшитого фибрина плазмином. Избыток D-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина (Li et al., 2018). В норме концентрация D-димера не превышает 500 нг/мл. Аномально высокая коагуляция сопровождается повышением концентрации D-димеров в плазме крови и связана с воспалением при ишемическом инсульте, а также считается чувствительным биомаркером и индикатором терапии нарушения свертывания крови (Wu et al., 2018). Вследствие этого диагностический алгоритм венозной тромбоэмболии включает в себя D-димеры – основной специфический маркер активации тромбоцитов (Riva et al., 2018; Ohara et al., 2020). В систематическом обзоре литературы (Pandey et al., 2019) рассматривается значимость биомаркеров крови для диагностики ишемического инсульта: только D-димеры и натрийуретический пептид типа В (BNP) доказали свою клиническую эффективность (Ito et al., 2018). Так, повышенная концентрация D-димера достоверно связана с увеличением частоты ишемического инсульта на фоне сердечной недостаточности и имеет прогностическое значение для возникновения ишемических инсультов у пациентов с острой сердечной недостаточностью (Hamatani et al., 2018).

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 (Yamamoto et al., 2016). Уровень D-димера отражает скорость образования тромбов в левом предсердии 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 (Matsumoto et al., 2013).

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 (Hall et al., 2017; Choi et al., 2019).

Известно также, что повышение уровня D-димера ассоциировано с повышением концентрации тромбина-антитромбина III (ТАТ) (Ogata et al., 2008): высокая концентрация D-димера ($p < 0,05$) является предиктором неблагоприятного исхода и долгосрочного результата при остром ишемическом инсульте (Geng et al., 2016). Следовательно, высокий уровень D-димера и низкий уровень тромбоцитов являются высокими корреляционными факторами для прогнозирования геморрагических осложнений при ишемическом инсульте (Zhao et al., 2017). В результате широкомасштабного исследования на большом количестве пациентов ($n = 22207$) было показано, что вероятность острого ишемического инсульта при высоком уровне D-димера составляла 95% (Wiseman et al., 2014; Zhang et al., 2017).

Микроэлементы в системе свертывания крови при ишемическом инсульте

Оптимизация концентрации макро- и микроэлементов (МЭ) открывает путь к созданию новых фармакотерапевтических подходов к лечению ишемических заболеваний. Изменение макро- и микроэлементного баланса может служить предвестником функциональных нарушений в ЦНС и играть роль маркера нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений. Макро- и микроэлементы, являясь непосред-

ственными участниками биохимических процессов, поддерживают адаптационные механизмы организма, оказывая антагонистические и синергические взаимодействия на ткань мозга (Nahan et al., 2017; Xiao et al., 2019; Wen et al., 2019).

ЦИНК. Кофактором многих антиоксидантных ферментов, защищающих мозг от окислительного стресса, являются микроэлементы. Цинк играет важнейшую роль в многочисленных биологических процессах, включая формирование структуры протеина и изменение активности ферментов. Как избыток, так и дефицит цинка могут привести к пагубному воздействию на метаболизм мозга и неврологическим заболеваниям (Kumar et al., 2016).

Цинк является важным микроэлементом и имеет решающее значение для структуры, стабильности и функционирования многих белков. Известно, что ионы цинка усиливают активацию внутреннего (медленного) пути коагуляции, в котором не требуется тромбопластин, одновременно регулируя внешний путь коагуляции с участием тромбопластина. 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. В исследовании (Sen et al., 2010) показано, что Zn^{2+} усиливает связывание протеина С/активированного белка С (APC) с рецептором протеина С эндотелиальных клеток. Взаимодействие Zn^{2+} с протеином С сопровождается снижением флуоресценции триптофана, что согласуется с конформационным изменением белка (Zhu, 2010).

Типы супероксиддисмутазы различаются по первичной структуре и по природе металлов, входящих в активный центр. Так, Cu,Zn-СОД является эукариотическим цитозольным ферментом, Fe-СОД и Mn-СОД – прокариотические ферменты. Антиоксидантный фермент каталаза так же, как и гем, содержит 4 атома железа. Такие микроэлементы, как селен, хром, цинк, марганец, медь и другие, сами являются антиоксидантами (Zhao et al., 2014; Pivovarova et al., 2014; McCranor et al., 2012).

Цинк служит эффектором коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза. Активированные тромбоциты секретируют цинк в локальном микроокружении, что приводит к тому, что концентрация цинка увеличивается в непосредственной близости от тромба. Роль цинка зависит от микроокружения. Это свойство цинка позволяет ему

регулировать гемостаз и тромбоз в пространстве и времени. Таким образом, цинк регулирует коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, антикоагуляцию и фибринолиз и служит модулятором гемостаза и тромбоза (Vu et al., 2013).

Протеин S (ProS) – протеин плазмы, который увеличивает антикоагуляционную функцию активированного протеина С. Протеин S человека, содержащий Zn^{2+} , оказывает прямое антикоагулянтное действие, ингибируя протромбокиназу, независимо от протеина С (Heeb et al., 2012). Для повышения гемостатической эффективности хитозана вводили Zn^{2+} в виде альгината цинка (ZnAlg) с целью получения пористых микросфер CS@ZnAlg с компонентом ZnAlg на поверхности. Такой способ приводит к ускорению образования большого сгустка, быстрому *in vitro* и *in vivo* свертыванию цельной крови, меньшей кровопотере и более короткому гемостатическому времени (Pan et al., 2018).

Митохондриальное накопление Zn^{2+} является потенциальным триггером ишемического повреждения гиппокампа. Известно, что перегрузка Ca^{2+} во время индуцированной ишемией глутаматной эксайтотоксичности является основной причиной неудачи целенаправленной терапии глутаматом. Zn^{2+} накапливается во многих нейронах переднего мозга после ишемии. Авторы подчеркивают влияние Zn^{2+} на митохондрии и участие в повреждении нейронов: Zn^{2+} принимает участие в дегенерации высокочувствительных пирамидальных нейронов гиппокампа. Таким образом, (Zn^{2+})-индуцированная митохондриальная дисфункция является критическим ранним событием в каскаде ишемического повреждения нейронов. Понимание этого механизма дает возможность для разработки новых нейропротективных стратегий после транзиторной ишемии (Ji et al., 2019).

Цинк является потенциальной мишенью для комплексной защиты от ишемического повреждения головного мозга. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) играет ведущую роль в регуляции гомеостаза цинка в физиологических условиях: изменение концентрации цинка влияет на его проницаемость при церебральной ишемии. 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 (Qi, Liu, 2019).

СЕЛЕН. Одним из регуляторов функции мозга является селен. Микроэлемент-анти-

оксидант селен включен в состав селенопротеинов, принимающих активное участие в антиоксидантной защите при сосудистой патологии (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза тиоредоксинредуктаза, селенпротеин Р): селен и селенсодержащие ферменты являются модуляторами функции мозга (Alim et al., 2019). Увеличение активности глутатионовых ферментов приводит к положительным результатам при мозговой ишемии (Schweizer et al., 2004; Mehta et al., 2012; Amani et al., 2019). При окислительном стрессе, сопровождающем развитие инсульта, истощение селена с последующим снижением активности селен-зависимых ферментов является важным фактором этиопатогенеза этой патологии (Fang et al., 2013; Loscalzo, 2014; Bhowmick et al., 2015).

Ионы селена 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 (Reisinger et al., 2009; Parnham et al., 2013). Дефицит селена приводит к снижению концентрации фибриногена, активности антитромбина III и D-димера (Żarczyńska et al., 2017), а также к нарушению функции и структуры нейронов, следствием которого является апоптоз и гибель нейронов, нейродегенерация.

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

В наших исследованиях было показано, что высокие значения селена ассоциируются с высокой активностью глутатионовых антиоксидантных ферментов, сопровождающих ишемизацию мозговой ткани.

Таким образом, концентрация селена, наряду с нейроспецифическими белками, выполняет роль биомаркера в многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта. Количественная и

качественная связь между биомаркерами дает возможность не только оценивать степень повреждения или степень сохранности мозговой ткани при ишемическом инсульте, но и превентивно, на доклинической стадии накопления точечной патологии принимать адекватные меры по ее предотвращению и обеспечению сохранности мозговой ткани (Клименко и др., 2015; Skalny et al., 2017; 2018). Множественный регрессионный анализ выявил достоверную обратную связь между концентрацией селена в сыворотке крови и маркерами инсульта. Вследствие этого повышение уровня селена можно рассматривать как компенсаторную реакцию. У пациентов с диагнозом «ишемический инсульт» в сыворотке крови концентрация микроэлементов Cu, Mn, Se, и Zn значительно превышала контрольные значения (Skalny et al., 2017).

МЕДЬ. Известно, что ионы меди модулируют систему свертывания крови, как и антиоксидантную систему (Hara et al., 2018). Медь индуцирует коагулопатию: отравление медью приводит к нарушению коагуляции и кровотечениям, что требует специфичной терапии, то есть хелатирования (Nielsen et al., 2018).

В экспериментальном исследовании (Squitti et al., 2018) показана прогностическая ценность сывороточной меди для клинического восстановления после инсульта: повышенные концентрации меди предсказывают худшее клиническое состояние. В исследовании (Zhang et al., 2019) была показана высоко достоверная положительная связь между исходной концентрацией меди в плазме и риском первого инсульта, особенно среди пациентов с более высоким индексом массы тела.

МАГНИЙ. Известно, что низкая концентрация магния, обнаруженная в периферической крови (< 0,76 ммоль/л), является фактором риска возникновения инсульта, то есть маркером-предвестником (Zhao et al., 2019). На молекулярном уровне магний 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. 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 прони-

цаемости мембран для Ca^{2+} и Na^+ , уменьшению митохондриального пула Mg^{2+} , 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 (Adebamowo et al., 2014; Avgerinos et al., 2019; Larsson et al., 2019).

ЖЕЛЕЗО. Известно, что и недостаток, и избыток железа в нервной ткани приводит к усилению прооксидантных процессов. Сниженный уровень железа (соответствующий железодефицитной анемии) и его повышенный уровень – предикторы усиления процессов свободнорадикального окисления в мозге. Помимо митохондрий и ферментов, продуцирующих свободные радикалы, лабильное железо является важным фактором окислительного стресса (Aras et al., 2009; Im et al., 2012; Lipinski et al., 2012; Nagao et al., 2014).

Глубокий дефицит железа вызывает нарушение продукции нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина), миелина, приводит к развитию энергетического кризиса и может сочетаться с повышенным риском инсульта (Davis et al., 2019). Белок ферритин является антиоксидантом (ловушкой свободных ионов Fe^{3+}), однако при инсульте происходит высвобождение железа из ферритина и запуск свободно-радикального окисления, а также образование β -амилоидного предшественника, что вызывает формирование постинсультных сенильных бляшек (Tuo et al., 2017; Gill et al., 2018; Magtanong et al., 2018; Weiland et al., 2019).

Таким образом, уровень ферритина в сыворотке крови оценивается как фактор риска инсульта. Анализ патофизиологии железа после церебрального инсульта, а также молекулярная регуляция метаболизма железа определяют ближайшие потенциальные цели лечения (Almutairi et al., 2019). Трансферрин, содержащий железо, вызывает повреждение нейронов и приводит к

ишемии. Перенасыщение тканей и жидкостей организма железом ухудшает исход инсульта вследствие повреждения, вызванного активными формами кислорода: насыщение трансферрином крови оказывает неблагоприятное действие на мозг и приводит к развитию инсульта. Удаление трансферрина из культуральной среды или блокада рецепторов трансферрина снижает гибель нейронов (DeGregorio-Rocasolano et al., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных литературных источников становится очевидной роль макро- и микроэлементного баланса в многоуровневом и многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта. Известно, что основой механизма дисрегуляционных расстройств ЦНС служит образование патологических интеграций из ее измененных структур. Эти интеграции возникают уже на молекулярном уровне, в частности, в виде измененных белков (Тул, 2007; Бакунц, 2011).

Металлолигандный 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. Концепция сопряженности лежит в основе анализа процессов нарушения мозгового кровоснабжения, возникновения факторов-предвестников риска, приводящих при углублении процесса к ишемическому инульту (Гусев, Крыжановский, 2009).

Установление многоуровневых механизмов, существенно важных для жизни патологических процессов на молекулярном и субмолекулярном уровнях, является основой для выявления механизмов этиопатогенеза дисрегуляционной патологии ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бакунц Г.О. Эндогенные факторы церебрального инсульта. М.: Гэотар-медиа. 2011. 357 с.
(Bakunc G.O. Endogennye faktory cerebral'nogo insulta. M.: Geotar-media. 2011. 357 s. [In Russian]).
- Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. (ред.). Дисрегуляционная патология нервной системы. М: Медицинское информационное агентство. 2009. 510 с.
(Gusev E.I., Kryzhanovskij G.N. (red.). Dizregulyacionnaya patologiya nervnoj sistemy. M: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2009. 510 s. [In Russian]).

- Клименко Л.Л., Скальный А.В., Турна А.А., Кузнецова А.В., Сенько О.В., Баскаков И.С., Буданова М.Н., Савостина М.С., Мазилина А.Н. Роль селена в многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16(4): 28–35.
- (Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Kuznecova A.V., Sen'ko O.V., Baskakov I.S., Budanova M.N., Savostina M.S., Mazilina A.N. Rol' selena v mnogofaktornom etiopatogeneze ishemicheskogo insul'ta. *Mikroelementy v medicine*. 2015; 16(4): 28–35. [In Russian]).
- Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. М: Геотар – Медицина. 2007. 590 с.
- (Tul Dzh.F. *Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga*. M: Geotar – Medicina. 2007. 590 s. [In Russian]).
- Adebamowo S.N., Jiménez M.C., Chiuvé S.E., Spiegelman D., Willett W.C., Rexrode K.M. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke*. 2014; 45(10): 2881–2886.
- Alim I., Caulfield J.T., Chen Y., Swarup V., Geschwind D.H., Ivanova E., Seravalli J., Ai Y., Sansing L.H., Ste Marie E.J., Hondal R.J., Mukherjee S., Cave J.W., Sagdullaev B.T., Karuppagounder S.S., Ratan R.R. Selenium Drives a Transcriptional Adaptive Program to Block Ferroptosis and Treat Stroke. *Cell*. 2019; 16 (177(5)): 1262–1279.
- Almutairi M.M.A., Xu G., Shi H. Iron Pathophysiology in Stroke. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1173: 105–123.
- Amani H., Habibey R., Shokri F., Hajmiresmail S.J., Akhavan O., Mashaghi A., Pazoki-Toroudi H. Selenium nanoparticles for targeted stroke therapy through modulation of inflammatory and metabolic signaling. *Sci. Rep*. 2019; 15(9(1)): 6044.
- Amar A.P., Sagare A.P., Zhao Z., Wang Y., Nelson A.R., Griffin J.H., Zlokovic B.V. Can adjunctive therapies augment the efficacy of endovascular thrombolysis? A potential role for activated protein C. *Neuropharmacology*. 2018; 15(134(Pt B)): 293–301.
- Aras M.A., Hara H., Hartnett K.A., Kandler K., Aizenman E. Protein kinase C regulation of neuronal zinc signaling mediates survival during preconditioning. *J. Neurochem*. 2009; 110(1): 106–117.
- Avgerinos K.I., Chatzistotiriou A., Haidich A.B., Tsapas A., Lioutas V.A. Intravenous Magnesium Sulfate in Acute Stroke. *Stroke*. 2019; 50(4): 931–938.
- Becher T., Müller J., Akin I., Baumann S., Bosch K., Stach K., Borggrefe M., Pötzsch B., Lößnitzer D. The evolution of activated protein C plasma levels in septic shock and its association with mortality: A prospective observational study. *J. Crit Care*. 2018; 2(47): 41–48.
- Bhowmick D., Srivastava S., D'Silva P., Mugesh G. Highly Efficient Glutathione Peroxidase and Peroxiredoxin Mimetics Protect Mammalian Cells against Oxidative Damage. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. 2015; 13(54(29)): 8449–8453.
- Choi K.H., Seo W.K., Park M.S., Kim J.T., Chung J.W., Bang O.Y., Kim G.M., Song T.J., Kim B.J., Heo S.H., Jung J.M., Oh K., Kim C.K., Yu S., Park K.Y., Kim J.M., Park J.H., Choi J.C., Hwang Y.H., Kim Y.J.J. Baseline D-Dimer Levels as a Risk Assessment Biomarker for Recurrent Stroke in Patients with Combined Atrial Fibrillation and Atherosclerosis. *Clin. Med*. 2019; 13(8(9)): 1457.
- Cole J.W., Xu H., Ryan K., Jaworek T., Dueker N., McArdle P., Gaynor B., Cheng Y.C., O'Connell J., Bevan S., Malik R., Ahmed N.U., Amouyel P., Anjum S., Bis J.C., Crosslin D., Danesh J., Engelter S.T., Fornage M., Frossard P., Gieger C., Giese A.K. Genetics thrombomodulin-endothelial cell protein C receptor system and the risk of early-onset ischemic stroke. *PLoS One*. 2018; 1; 13(11): e0206554.
- Davis C.K., Jain S.A., Bae O.N., Majid A., Rajanikant G.K. Hypoxia Mimetic Agents for Ischemic Stroke. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2019; 8(66): 175.
- De Gregorio-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.
- De Luca C., Virtuoso A., Maggio N., Papa M. Neuro-Coagulopathy: Blood Coagulation Factors in Central Nervous System Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(10).
- Fang K.M., Cheng F.C., Huang Y.L., Chung S.Y., Jian Z.Y., Lin M.C. Trace element, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. *Biol. Trace Elem. Res*. 2013; 1: 66–74.
- 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; 19: 16-13. eCollection 2018.
- 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.
- Gill D., Monori G., Tzoulaki I., Dehghan A. Stroke. Iron Status and Risk of Stroke. *Stroke*. 2018; 49(12): 2815–2821.
- 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. *Thromb. Thrombolysis*. 2018; 45(1): 135–141.
- Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection. *Blood*. 2018; 121(32): 159–169.

- Hall A., Simpson R.F.G., Mitchell A.R.J. Biomarker Assays for Personalised Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Hematological Disorders Drug Targets*. 2017; 17(1): 58–63.
- 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.
- Hara T., Tatsuishi H., Banno T., Fujie T., Yamamoto C., Naka H., Kaji T. Copper (II) Bis(diethylthiocarbamate) Induces the Expression of Syndecan-4, a Transmembrane Heparan Sulfate Proteoglycan, via p38 MAPK Activation in Vascular Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 24(19(11)): 3302.
- Heeb M.J., Marzec U., Gruber A., Hanson S.R. Antithrombotic activity of protein S infused without activated protein C in a baboon thrombosis model. *Thromb. Haemost.* 2012; 107(4): 690–698.
- Hepner M., Karlaftis V. Protein C. *Methods Mol. Biol.* 2013; 992: 365–372.
- Im D.S., Jeon J.W., Lee J.S., Won S.J., Cho S.I., Lee Y.B., Gwag B.J. Role of the NMDA receptor and iron on free radical production and brain damage following transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 2012; 21(1455): 114–123.
- Ito S., Kikuchi K., Ueda A., Nagao R., Maeda T., Murate K., Shima S., Mizutani Y., Niimi Y., Mutoh T. Changes in Serial D-Dimer Levels Predict the Prognoses of Trousseau's Syndrome Patients. *Front Neurol*. 2018; 3(9): 528. eCollection 2018.
- 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.
- Khare A., Ghosh K., Shetty S., Kulkarni B., Mohanty D. Combination of thrombophilia markers in acute myocardial infarction of the young. *Indian J. Med. Sci*. 2004; 58(9): 381–388.
- 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; 14(11(4)). eCollection 2016.
- Larsson S.C., Traylor M., Burgess S., Boncoraglio G.B., Jern C., Michaëlsson K., Markus H.S. Serum magnesium and calcium levels in relation to ischemic stroke: Mendelian randomization study. MEGASTROKE project of the International Stroke Genetics Consortium. *Neurology*. 2019; 26 (92(9)): e944–e950.
- Li J., Gu C., Li D., Chen L., Lu Z., Zhu L., Huang H. Pak Effects of serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide and D-dimer levels on patients with acute ischemic stroke. *J. Med. Sci*. 2018; 34(4): 994–998.
- Lipinski B., Pretorius E., Oberholzer H.M., van der Spuy W.J. Interaction of fibrin with red blood cells: the role of iron. *Ultrastruct. Pathol*. 2012; 36(2): 79–84.
- Loscalzo J. Redox Dysregulation in Vascular Pathobiology. *Free Radic. Biol. Med*. 2014; 75. Suppl 1: S2.
- Magtanong L., Dixon S.J. Ferroptosis and Brain Injury. *Dev. Neurosci*. 2018; 40(5–6): 382–395.
- 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.
- McCranor B.J., Bozym R.A., Vitolo M.I., Fierke C.A., Bambrick L., Polster B.M., Fiskum G., Thompson R.B. Quantitative imaging of mitochondrial and cytosolic free zinc levels in an in vitro model of ischemia/reperfusion. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2012; 44(2): 253–263.
- 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; 19: 13–79.
- Misra S., Kumar A., Kumar P., Yadav A.K., Mohania D., Pandit A.K., Prasad K., Vibha D. Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review. *Proteomics Clin Appl*. 2017; 11(9–10).
- 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.
- Nahan K.S., Walsh K.B., Adeoye O., Landero-Figueroa J.A. The metal and metalloprotein profile of human plasma as biomarkers for stroke diagnosis. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2017; 42: 81–91.
- 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.
- Ogata T., Kamouchi M., Kitazono T., Kuroda J., Ooboshi H., Shono T., Morioka T., Ibayashi S., Sasaki T., Iida M. Cerebral venous thrombosis associated with iron deficiency anemia. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2008; 17(6): 426–428.
- Ohara T., Farhoudi M., Bang O.Y., Koga M., Demchuk A.M. The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke. *Int. J. Stroke*. 2020; 15(2): 122–131.
- Pan M., Tang Z., Tu J., Wang Z., Chen Q., Xiao R., Liu H. Porous chitosan microspheres containing zinc ion for enhanced thrombosis and hemostasis. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl*. 2018; 1(85): 27–36.

- Pandey S.P., Madhukar P., Dev P., Joshi D., Mishra V.N., Chaurasia R.N., Pathak A. Blood biomarkers for ischemic stroke subtype differentiation: A systematic review. *Cardiovascular Hematological Disorders Drug Targets*. 2019; 19(3): 215–227.
- Parnham M.J., Sies H. The early research and development of ebselen. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 1: 1248–1253.
- Pivovarova N.B., Stanika R.I., Kazanina G., Villanueva I., Andrews S.B. The interactive roles of zinc and calcium in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *J. Neurochem.* 2014; 128(4): 592–602.
- Qi Z., Liu K.J. The interaction of zinc and the blood-brain barrier under physiological and ischemic conditions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019; 1(364): 114–119.
- Reisinger J., Höllinger K., Lang W., Steiner C., Winter T., Winter A., Mori M., Lindorfer A., Kiblböck D., Siostrzonek P. Does early administration of selenium improve neurological outcome after cardiac arrest? *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27(2): 176–181.
- 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*. 2018; 5.
- 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.
- Schweizer U., Bräuer A.U., Köhrle J., Nitsch R., Savaskan N.E. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res. Rev.* 2004; 45(3): 164–178.
- Sen P., Sahoo S., Pendurthi U.R., Rao L.V. Zinc modulates the interaction of protein C and activated protein C with endothelial cell protein C receptor. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(26): 20410–20420.
- Sinha R.K., Wang Y., Zhao Z., Xu X., Burnier L., Gupta N., Fernández J.A., Martin G., Kupriyanov S., Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. PAR1 biased signaling is required for activated protein C in vivo benefits in sepsis and stroke. *Blood*. 2018; 15 (31(11)): 1163–1171.
- 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 associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab. Brain Dis.* 2017; 32(3): 779–788.
- Skalny A.V., L.L. Klimenko, A.N. Mazilina, Skalnaya MG, Tinkov AA. Selenium in Ischemic Stroke. *Selenium*. Chapter 11. 2018; 1–24. Editors: Michalke, Bernhard (Ed.). Due: November, 23, 2018. ISBN 978-3-319-95390-8.
- Slavik L., Krcova V., Hlusi A., Prochazkova J., Prochazka M., Ulehlova J., Indrak K. Molecular pathophysiology of thrombotic states and their impact to laboratory diagnostics. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2009; 153(1): 19–25.
- 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; 30(9): 333–339.
- Tuo Q.Z., Lei P., Jackman K.A., Li X.L., Xiong H., Li X.L., Liuyang Z.Y., Roisman L., Zhang S.T., Ayton S., Wang Q., Crouch P.J., Ganio K., Wang X.C., Pei L., Adlard P.A., Lu Y.M., Cappai R., Wang J.Z., Liu R., Bush A.I. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke. *Mol. Psychiatry*. 2017; 22(11): 1520–1530.
- Vu T.T., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2013; 109(3): 421–430.
- Weiland A., Wang Y., Wu W., Lan X., Han X., Li Q., Wang Ferroptosis and Its Role in Diverse Brain Diseases. *J. Mol. Neurobiol.* 2019; 56(7): 4880–4893.
- Wen Y., Huang S., Zhang Y., Zhang H., Zhou L., Li D., Xie C., Lv Z., Guo Y., Ke Y., Wu T., Cheng J. Associations of multiple plasma metals with the risk of ischemic stroke: A case-control study. *Environ Int.* 2019; 125: 125–134.
- 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. *Cerebrovascular Dis.* 2014; 37(1): 64–75.
- 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.
- Xiao Y., Yuan Y., Liu Y., Yu Y., Jia N., Zhou L., Wang H., Huang S., Zhang Y., Yang H., Li X., Hu F.B., Liang L., Pan A., Zhang X., He M., Cheng J., Wu T. Circulating Multiple Metals and Incident Stroke in Chinese Adults. *Stroke*. 2019; 50(7): 1661–1668.
- 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.
- 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.
- Zhang J., Cao J., Zhang H., Jiang C., Lin T., Zhou Z., Song Y., Li Y., Liu C., Liu L., Wang B., Tang G., Li J., Zhang Y., Cui Y., Huo Y., Yang Y., Ling W., Yang J., Guo H., Wang X., Xu X., Qin X. Plasma copper and the risk of first stroke in hypertensive patients: a nested case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110: 212–220.

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.

Zhao B., Hu L., Dong Y., Xu J., Wei Y., Yu D., Xu J., Zhang W. The Effect of Magnesium Intake on Stroke Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Front. Neurol*. 2019; 7(10): 852–859.

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.

Zhao Y., Pan R., Li S., Luo Y., Yan F., Yin J., Qi Z., Yan Y., Ji X., Liu K.J. Chelating intracellularly accumulated zinc decreased ischemic brain injury through reducing neuronal apoptotic death. *Stroke*. 2014; 45(4): 1139–1147.

Zhu T., Ubhayasekera W., Nickolaus N., Sun W., Tingsborg S., Mowbray S.L., Schedin-Weiss S. Zinc ions bind to and inhibit activated protein C. *Thromb. Haemost.* 2010; 104(3): 544–553.

PROTEIN C, D-DIMERS AND TRACE ELEMENTS IN ISCHEMIC STROKE: LITERATURE REVIEW

A.N. Mazilina¹, A.D. Fesyun^{2,3}, M.Yu. Yakovlev^{3,4}, L.L. Klimenko⁵

¹ Clinical Hospital №. 123 FMBA of Russia, Odintsovo, Moscow Region, Russia

² National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Novy Arbat, 32, Moscow, 121099, Russian Federation

³ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production,
Volokolamskoe shosse, 11, Moscow, 125080, Russian Federation,

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya str. 8/2, Moscow, Russian Federation

⁵ Institution of the Russian Academy of Sciences Institute
of Chemical Physics named after N.N. Semanova RAS
Kosygina Street, Building 1, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT. The molecular and submolecular mechanisms of the etiopathogenesis of ischemic stroke have been investigated. Coagulation factors – protein C and D-dimers – are involved in the formation of an ischemic focus. The concentration of protein C in patients with ischemic stroke increases: activated protein C has pleiotropic neuroregenerative and neuroprotective effects in stroke and correlates with an improvement in functional status. Neurospecific proteins D-dimers are a marker of platelet activation: an excess of D-dimer indicates activation of fibrinolysis and is associated with inflammation in ischemic stroke. Metal ligand homeostasis has a modulating effect on the structure and function of proteins of the multicomponent blood coagulation system. Zinc serves as an effector of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis and is a cofactor for antioxidant enzymes that protect the brain from oxidative stress. Zinc ions enhance the binding of activated protein C to the protein C receptor of endothelial cells. Selenium is a part of glutathione enzymes involved in antioxidant protection in vascular pathology: selenium-containing enzymes are modulators of brain function. Copper ions modulate the blood coagulation system as well as the antioxidant system. Low magnesium concentration is a risk factor for stroke, i.e. marker-harbinger. Both a deficiency and an excess of iron in the nervous tissue lead to an increase in prooxidant processes. High serum ferritin levels are a risk factor for stroke. Thus, the trace elements balance underlies the molecular mechanisms of ischemic stroke.

KEYWORDS: protein C, D-dimers, macroelements, trace elements.