

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Л.Л. Клименко^{1*}, А.В. Скальный², А.Н. Мазилкина^{2,3}

¹ Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4,

² Российский университет дружбы народов, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

³ КБ № 123 ФМБА России, Российская Федерация, 143007, Московская область, г. Одинцово, Красногорское шоссе, дом 15

РЕЗЮМЕ. В обзоре литературы проанализированы результаты исследований роли макро- и микроэлементов в этиопатогенезе ишемического инсульта. Семейство нейроспецифических белков VEGF является фактором роста сосудов, отвечает за ангиогенез и нейрогенез и обладает нейропротекторными свойствами. Линейка белков VEGF разделяет эту роль с неорганическим фактором – металлолигандным гомеостазом. Изменение макро- и микроэлементного баланса является предвестником нарастающей неоптимальности работы ЦНС и маркером нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений. Магний участвует в синтезе нейропептидов в головном мозге. Низкая концентрация магния в периферической крови является фактором риска возникновения инсульта, то есть маркером-предвестником. Селен защищает нейроны от гипоксического/ишемического повреждения за счет уменьшения окислительного стресса. Медь принимает участие в ангиогенезе, дефицит меди приводит к уменьшению неоваскуляризации. Цинк необходим для формирования когнитивной функции и нормальной работы ЦНС, однако повышенная ферментативная активность Cu-Zn-СОД сопровождается ишемическим повреждением мозга. Марганец играет важную роль в предупреждении апоптоза посредством Mn-зависимых эндонуклеаз и регуляции Mn-СОД. Магний предотвращает риск развития ишемического инсульта. Селен является компонентом антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы; селен индуцирует ангиогенез и улучшает функцию эндотелия за счет увеличения экспрессии VEGF. Медь ведет себя как обязательный сопутствующий фактор во всех ангиогенных сигнальных каскадах, настолько, что дефицит меди приводит к уменьшению неоваскуляризации. Цинк входит в состав нейропилина при VEGF-опосредованном ангиогенезе. Взаимодействие макро- и микроэлементов с нейроспецифическим белком VEGF определяет ангиогенез ишемического инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макро- и микроэлементы, белок VEGF, ангиогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Семейство нейроспецифических белков VEGF является фактором роста сосудов, отвечает за ангиогенез и нейрогенез и обладает нейропротекторными свойствами. Все эти факторы определяют ведущую роль белков VEGF в этиопатогенезе ишемического инсульта. Линейка белков VEGF разделяет эту роль с неорганическим фактором – металлолигандным гомеостазом, которому принадлежит центральная роль в молекулярных и биохимических механизмах этиопатогенеза ишемического инсульта.

Макро- и микроэлементы – неотъемлемая часть нейротрофической системы мозга. Измене-

ние макро- и микроэлементного баланса является предвестником нарастающей неоптимальности работы ЦНС и может играть роль маркера нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений. Микроэлементы (МЭ) – группа химических элементов, существующих в диапазоне ионных концентраций 10^{-8} – 10^{-10} mol \times L⁻¹ и входящих в состав подавляющего большинства кофакторов ферментов, факторов транскрипции и ДНК-обслуживающего аппарата. Высокая биологическая активность микроэлементов связана с их участием в качестве структурных единиц в молекулах металлоферментных систем.

* Адрес для переписки:

Клименко Людмила Леонидовна

E-mail: klimenkoll@mail.ru

В организме микроэлементы находятся преимущественно в виде координационных соединений. Их образование или распад может приводить к нарушению металлолигандного гомеостаза и развитию патологических изменений: нарушение обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе дисциркуляторных заболеваний (Skalny, et al., 2017; Радыш, Скальный, 2015). Дисбаланс металлолигандного гомеостаза является неблагоприятным фоном для дебюта ишемического инсульта, а также определяет стратегию будущего лечебного процесса и эффективность последующей реабилитации. Оптимизация концентрации макро- и микроэлементов – перспективное средство уменьшения апоптоза, что открывает путь к созданию фармакотерапевтических подходов к лечению хронических заболеваний нервной системы.

Микроэлементный баланс оказывает воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику нейропротекторов, может иметь самостоятельное нейропротекторное действие. В ряде исследований установлена роль и механизм действия макро- и микроэлементов при нейрофизиологических процессах, их распределение в различных структурах ЦНС. Установлена концентрационная динамика микроэлементов, связанная с гормональным статусом, особенностями обменных процессов в микроэлементном гомеостазе и изменениями интенсивности окислительных процессов (Skalny et al., 2017; Клименко, и др., 2018). Эссенциальные элементы поддерживают адаптационные механизмы организма, проявляя антагонистические и синергические взаимодействия на ткань мозга: нарушение обмена микроэлементов является важным звеном в патогенезе дисциркуляторных заболеваний ЦНС. При этом микроэлементный баланс, в свою очередь, может оказывать воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику нейропротекторов, иметь самостоятельное нейропротекторное действие (Zangieva et al., 2013; Радыш, Скальный, 2015).

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Магний. Распределение магния и активность Mg-Ca-АТФ-аз в различных структурах головного и спинного мозга определяют физиологическое значение магния. Магний – обязательный участник синтеза нейропептидов в головном мозге. Он входит в состав 13 металлопротеинов, более 300 ферментов, в том числе

глутатионсинтетазы, превращающей глутамат в глутамин (Скальный и др., 2004; Гомазков, 2004). При глубокой ишемии мозга на 90–100% снижается концентрация GluR2 субъединиц глутаматных рецепторов в коре, что вызывает перевозбуждение и смерть нейронов. Потеря этих субъединиц AMPA-рецепторами приводит к повышению проницаемости мембраны нейрона для ионов кальция, уменьшению митохондриального пула магния, а также к повышению концентрации свободного цитозольного магния в нейроне, что является признаком начала каскада апоптоза (Chen et al., 2017). Низкая концентрация магния, обнаруженная в периферической крови ($< 0,76$ ммоль/л), является фактором риска возникновения инсульта, то есть маркером-предвестником. Магнийсодержащие ферменты и ионы Mg^{2+} обеспечивают поддержание энергетических (каскад АТФ, транспортирование глюкозы в клетки) и пластических процессов (рибосомальный синтез нейроспецифических белков и липопротеидных комплексов) в нервной ткани. Первыми при дефиците магния трансформируются сосуды сердца и мозга. В гипомагниевых участках эпителия создаются условия для избыточной компартментализации солей кальция на фоне нормального и даже пониженного поступления кальция в организм, но диспропорционального с магнием. Уровень магния в периферической крови ниже $0,76$ ммоль/л рассматривается как дополнительный фактор риска возникновения инсульта (Громова, 2007). На молекулярном уровне магний участвует в формировании каталитических центров и в стабилизации регуляторных сайтов в составе многочисленных ферментов нервной и глиальных тканей, входит в состав глутаминсинтетазы (превращение глутамата в глутамин), γ -глутаминцистеинсинтетазы (контроль первой ступени синтеза глутатиона), холинэстеразы и т.д. В состоянии глубокой ишемии мозга происходит снижение содержания GluR2-субъединиц глутаматных рецепторов в коре (в тяжелых случаях на 90–100%). Это вызывает перевозбуждение и смерть нейронов, приводит к повышению проницаемости мембран для Ca^{2+} и Na^{+} , уменьшению митохондриального пула Mg^{2+} , перемещению его сначала в цитозоль, а затем во внеклеточное пространство.

Таким образом, низкий уровень магния – признанный фактор риска «финального тромбообразования» у больных с инсультом (Bhudia et al., 2007; Larsson et al., 2012). Высокие поступления магния и калия достоверно связаны с

уменьшением риска развития инсульта у женщин и мужчин (Adebamowo et al., 2015).

Селен. Достижением молекулярной биологии является установление признания селена и селеносодержащих ферментов в качестве модуляторов функции мозга. Известно, что одним из патологических механизмов возникновения как ишемических, так и нейродегенеративных заболеваний мозга является окислительный стресс. В то же время глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы являются Se-зависимыми ферментами, участвующими в антиоксидантной защите и внутриклеточной редокс-регуляции и модуляции. Генетическая инактивация клеточных глутатионовых ферментов повышает чувствительность к нейротоксинам при мозговой ишемии. Наоборот, увеличение активности глутатионовых ферментов приводит к положительным результатам в той же модели заболевания (Schweizer et al., 2004; Bhowmick et al., 2015). Таким образом, селен защищает нейроны от гипоксического/ишемического повреждения за счет уменьшения окислительного стресса, восстановления функциональной деятельности митохондрий и стимуляции митохондриального биогенеза, то есть является важным регулятором функций мозга. Селен включен в состав селенопротеинов: (глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза, селенпротеин Р), которые принимают активное участие в антиоксидантной защите при сосудистой патологии. Центральным внутриклеточным антиоксидантом является селеносодержащая глутатионпероксидаза. Таким образом, сниженная ферментативная активность Se-GPX – ранний маркер неблагополучия в обеспеченности мозга селеном и предвестник нейротрофических дисфункций.

При окислительном стрессе, сопровождающем развитие инсульта, истощение селена с последующим снижением активности Se-зависимых ферментов является важным фактором этиопатогенеза данной патологии (Fang et al., 2013; Zangieva, 2013; Bhowmick et al., 2014; Loscalzo, 2014). Известно, что ишемический каскад приводит к дефициту кислорода, снижению продукции АТФ и митохондриальной дисфункции. Именно селен поддерживает биогенез митохондрий и предохраняет митохондрии от окислительных повреждений. Благодаря селену, нейроны, находящиеся в зоне ишемической полутени, могут быть защищены от гибели (апоптоза). Применение селенита натрия после церебраль-

ной ишемии оказывает нейропротекторное действие благодаря своим антиоксидантным свойствам (Gupta et al, 2003; Zimmermann et al., 2004). Физиологическое поступление селена признано защитным фактором в борьбе с инсультом (Skalny et al., 2018).

При дефиците селена уровень этого элемента в крови снижается позже, чем активность фермента. Таким образом, сниженная ферментативная активность Se-GPX – ранний маркер неблагополучия в обеспеченности мозга селеном и предвестник нейротрофических дисфункций. Недостаточный уровень селена в мозге приводит к нарушению функции и структуры нейронов, следствием которого является апоптоз и гибель нейронов, нейродегенерация.

Физико-химические свойства и антиоксидантная активность молекул могут быть улучшены путем замещения атома кислорода в молекуле селеном. Селенофлаваноиды имеют физико-химические свойства, свидетельствующие о способности проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Селенофлаваноиды обладают антиоксидантными и нейропротекторными свойствами. Таким образом, концентрация селена в периферической крови – маркер состояния мозга при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях. Коррекция баланса селена у больных, перенесших инсульт, становится обязательной реабилитационной стратегией, без которой невозможно добиться устойчивых результатов в нейропротекции (Mehta et al., 2012; Chan et al., 2012).

Медь. Обмен меди в мозге тесно связан с транскрипционным аппаратом клетки и механизмом апоптоза. Медь является кофактором более 30 различных ферментов благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам. Медь играет важную роль в функционировании иммунной и нервной систем, а также в модуляции клеточного метаболизма. Медь участвует в ангиогенезе, однако ее участие имеет двойственную природу: избыток внутриклеточной концентрации меди является токсичным, а некоторые мутации медных шаперонов индуцируют гибель клеток и влияют на различные клеточные метаболиты. Известно, что медные шапероны представляют собой внутриклеточные белки, которые опосредуют обмен меди в различных клеточных органеллах (Bharathi Devi et al., 2016).

Медь ведет себя как обязательный сопутствующий фактор во всех ангиогенных сигнальных каскадах: дефицит меди приводит к умень-

шению неоваскуляризации. Прогресс ишемического инсульта можно отслеживать путем измерения концентрации меди в сыворотке, которая чаще интерпретируется как полезный прогностический маркер. Сосудистые системы переноса меди (металлошапероны) влияют на активацию ангиогенеза, действуя как многофункциональные регуляторы различных проангиогенных механизмов. Они включают модуляцию миграции эндотелия и сосудистого супероксида, который активирует ангиогенез в узком диапазоне концентраций (Urso, Maffia, 2015). Медь является сильным прооксидантом. Важнейшей прооксидативной формой в сыворотке является малая молекула меди (Small Molecule Copper), которая представляет собой медь, слабо связанную с небольшими молекулами, такими как аминокислоты и полипептиды. Выявлена положительная связь между повышенной концентрацией меди и риском возникновения церебрального ишемического инсульта (Lai et al., 2016).

Таким образом, терапевтическая модуляция концентрации меди в сыворотке является эффективной для улучшения состояния при ангиогенных дисфункциях.

Цинк. Цинк необходим для формирования всех звеньев иммунитета, формирования когнитивной функции и нормальной работы ЦНС (Kitamura et al., 2006). В то же время повышенная ферментативная активность Cu-Zn-СОД сопровождается ишемическим повреждением мозга (Fujimura et al., 2001).

В устье ионного канала рецепторов к глутамату расположен участок для связывания цинка. Цинк защищает эндотелий сосудов в процессах атеросклероза и ишемии мозга, однако цинк в нейронах является стимулятором апоптоза (Agas et al., 2009). При этом цинк способствует стабилизации ГЭБ при отравлении тяжелыми металлами (свинец, кадмий, ртуть): цинк препятствует их апоптотическому эффекту. Индуцированная ишемической гипоксией гибель нейронов является важным патофизиологическим процессом, который сопровождается ишемическим инсультом.

Этилендиамин (TPEN) – внутриклеточный специфический Zn^{2+} -хелатор, участвует в модуляции апоптоза, сигнальной системы глутамата и каналов K^+ и Na^+ . TPEN значительно подавляет увеличение гибели клеток при апоптозе, так как может ингибировать гибель нейронов, модулируя апоптоз, сигнализацию глутамата и каналами K^+ и Na^+ в нейронах. Таким образом, хелатиру-

вание Zn^{2+} может быть перспективным для противодействия нейронным потерям, вызванным глобальной ишемией. О двойственной природе цинка свидетельствует также наличие у него двух противоположных свойств: как нейротоксических, так и нейропротекторных. Связывание цинка с помощью хелатора цинка TPEN, уменьшает внутриклеточную концентрацию цинка в ишемизированной ткани, что приводит к уменьшению повреждения головного мозга и улучшению неврологических исходов. Таким образом, накопление внутриклеточного цинка, вызванное ишемией, значительно способствует ишемическому повреждению головного мозга путем увеличения апоптотической смерти нейронов. Удаление цинка может быть эффективным и новым подходом к сокращению ишемического повреждения головного мозга (Zhao et al., 2014). Двойственная природа цинка проявляется в том, что внутриклеточная цинковая перегрузка вызывает повреждение нейронов во время неврологических расстройств, тогда как умеренный уровень цинка полезен для нейронов. Защитная функция цинка продемонстрирована в работе (Wang et al., 2015): авторы показали, что хелатор цинка TPEN значительно ослабляет неврологический дефицит, уменьшает площадь инфаркта головного мозга и количество апоптотических нейронов. Уменьшение накопления цинка в митохондриях способствует уменьшению церебральной ишемической травмы при нормобарической гипероксии в экспериментальной модели инсульта (Dong et al., 2015).

Марганец. Марганец является кофактором более чем 30 ферментов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования, а также кофактором формирования межклеточных контактов, что особенно важно при росте дендритов, аксонов и образовании нейронных сетей (Ivins et al., 2000). Марганец играет важную роль в предупреждении апоптоза посредством Mn-зависимых эндонуклеаз и регуляции Mn-СОД. Блокада активности СОД вызывает активацию апоптоза в нейронах и увеличивает ишемическое повреждение мозга (Mehta et al., 2015). Ряд исследований подтверждает, что клетки мозга защищают от ишемического повреждения механизм, включающий Mn-СОД (Huang et al., 2012; Wang et al., 2015). В то же время высокий уровень фермента коррелирует с сокращением продолжительности жизни больных в 2-3 раза (Ria et al., 2001).

КОМПЛЕКСНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ VEGF С МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ ПРИ РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В МОЗГЕ

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) является мощным ангиогенным фактором. Однако механизм его влияния на ангиогенез находится в тесном взаимодействии с метало-лигандным гомеостазом (Klimenko et al., 2017; 2018).

Влияние магния на предотвращение риска развития ишемического инсульта. В ряде исследований показано положительное влияние магния на предотвращение риска развития ишемического инсульта и его связь с эндотелиальным фактором роста сосудов (VEGF) – ключевым компонентом ангиогенеза и васкулогенеза. В периоде эмбрионального развития человека выявлено положительное нейропротекторное влияние сульфата магния на гемодинамические параметры мозга. Результаты, полученные *in vivo*, показали, что сульфат магния оказывает дозозависимое сосудистое действие на мозг плода. В частности, он вызывает гипоперфузию головного мозга, длительную регуляцию экспрессии VEGF-R2, нарушение эндотелиальной жизнеспособности и изменение кортикального ангиогенеза.

Таким образом, сульфат магния оказывает двойственный дозозависимый эффект на ангиогенез и эффективен для нейропротекции при самой низкой (4 г) нагрузочной дозе (Lescuyer et al., 2017). MgSO₄ осуществляет нейропротекцию, предотвращая вызванный ишемией плаценты отек мозга (Zhang et al., 2016). В исследовании (Hong et al., 2009) приводится доказательство синергичной и ключевой роли Mg²⁺ в VEGF165-опосредованном ангиогенезе. Механизм VEGF165-индуцированного ангиогенеза осуществляется путем регулирования внутриклеточного свободного Mg²⁺. Исследования (Lapidos et al., 2001; Zhuang et al., 2002) свидетельствуют о Mg⁺⁺-индуцированной миграции эндотелиальных клеток и вовлечение рецепторов при участии VEGF – индуцированного ангиогенеза. Таким образом, обсуждается роль Mg⁺⁺ в качестве производителя энергии миграции: Mg⁺⁺ может быть признан рецептор-опосредованным хемоаттрактантом для эндотелиальных клеток.

Селен – компонент антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы. Селен индуцирует ангиогенез и улучшает функцию эндотелия за счет увеличения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (Vural et al., 2017). При

остром ишемическом инсульте в качестве компенсаторной восстановительной реакции наблюдается увеличение концентрации VEGF и концентрации селена (Skalny et al., 2018).

Влияние ионов меди на активность ангиогенеза при участии VEGF. В исследовании, проведенном на эндотелиальных клетках пуповины человека, показано, что пролиферативная активность пептидов меняется в зависимости от присутствия или отсутствия ионов меди (II) (Grasso et al., 2016). Медь как микроэлемент играет ключевую роль в модуляции клеточного метаболизма. Известно участие меди в ангиогенезе. Однако это участие имеет двойственную природу: внутриклеточный уровень меди при избытке является вредным, при этом некоторые мутации медных шаперонов индуцируют гибель клеток и влияют на различные клеточные метаболиты. Известно, что медные шапероны представляют собой внутриклеточные белки, которые опосредуют обмен меди в различных клеточных оргanelлах (Bharathi Devi et al., 2016).

Медь ведет себя как обязательный сопутствующий фактор во всех ангиогенных сигнальных каскадах, настолько, что дефицит меди приводит к уменьшению неоваскуляризации. Более того, прогресс ишемического инсульта можно отслеживать путем измерения концентрации меди в сыворотке крови, которая чаще интерпретируется как полезный прогностический маркер. Таким образом, терапевтическая модуляция концентрации меди является эффективной для улучшения состояния при ангиогенных дисфункциях. Сосудистые системы переноса меди (металлошапероны) влияют на активацию ангиогенеза, действуя как многофункциональные регуляторы различных проангиогенных механизмов. Они включают модуляцию миграции эндотелия и сосудистого супероксида, который активирует ангиогенез в узком диапазоне концентраций (Urso, Maffia, 2015).

Цинк в составе нейропилина при VEGF-опосредованном ангиогенезе. Нейропилины – трансмембранные рецепторы, которые играют важную роль при нейрональном развитии, регулируя рост аксонов, а также при VEGF-опосредованном ангиогенезе, направлении роста аксона, выживании, миграции и прорастании клеток. Связывание Zn²⁺ с нейропилином-2 дестабилизирует структуру белка. Модификации гликанов и цинка во внеклеточном матриксе могут влиять на функциональную связь и сигнальную активность нейропилин-2-лиганда (Tsai et al., 2016).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентность цереброваскулярных заболеваний интегрально связана, в первую очередь, с эндогенными факторами, определяющими точечное накопление цереброваскулярной патологии (Бакунц, 2011). Установление многоуровневых механизмов дисрегуляционной патологии ЦНС на молекулярном, нейрональном, системном и организменном уровнях, выявление их связи и взаимодействий необходимо для разработки нового алгоритма диагностических критериев и новой стратегии реабилитационной терапии с целью обеспечения максимальной сохранности мозговой ткани при дисциркуляторных расстройствах (О'Тул, 2007; Гусев, Крыжановский, 2009). Исследование роли различных изоформ нейроспецифических белков VEGF в

многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта, равно как и комплексного участия в данном механизме металлолигандного гомеостаза, является приоритетным направлением нейронауки, целью которого является сохранение жизни человека при дисциркуляторных заболеваниях центральной нервной системы.

Таким образом, кофактором многих антиоксидантных ферментов, защищающих мозг от окислительного стресса, являются макро- и микроэлементы: они принимают участие в развитии и функционировании нервной системы и играют ключевую роль при дисциркуляторных заболеваниях мозга. Взаимодействие микроэлементов с нейроспецифическим белком VEGF в значительной степени определяет эндогенез ишемического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

- Бакунц Г.О. Эндогенные факторы церебрального инсульта. М.: Гэотар-медиа. 2011; 357 с.
- Гомазков О.А. Сигнальные молекулы мозга и эпигенетические факторы при нейродегенеративных и психических расстройствах. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 10: 102–110.
- Громова, О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Международный неврологический журнал. 2007; 2(12): 94–106.
- Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. (ред.). Дисрегуляционная патология нервной системы. М: Медицинское информационное агентство. 2009. 510 с.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Баскаков И.С., Буданова М.Н., Мазилина А.Н., Савостина М.С., Турна А.А., Кузнецова А.В. Макро- и микроэлементы в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом при различном уровне нейроспецифического белка VEGF. Микроэлементы в медицине. 2018; 19(4): 59–62.
- О'Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. М: Геотар – Медицина. 2007; 590 с.
- Радыш И.В., Скальный А.В. Введение в медицинскую элементологию: учебное пособие. Москва. РУДН. 2015; 200 с.
- Adebamowo S.N., Spiegelman D., Willett W.C., Rexrode K.M. Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101(6): 1269–1277.
- 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.
- Bharathi Devi S.R., Dhivya M. A., Sulochana K.N. Copper transporters and chaperones: Their function on angiogenesis and cellular signalling. *J Biosci.* 2016; 41(3): 487–496.
- Bhowmick D., Srivastava S., D'Silva P., Mughesh 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. DOI: 10.1002/anie.201502430.
- Bhudia S.K., Cosgrove D.M., Naugle R.I., Rajeswaran J., Lam B.K., Walton E., Petrich J., Palumbo R.C., Gillinov A.M., Aperson-Hansen C., Blackstone E.H. Magnesium as a neuroprotectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131(4): 853–61. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134(2): 25A.
- Chan Y.H., Siu C.W., Yiu K.H., Chan H.T., Li S.W., Tam S., Cheung B.M., Lau C.P., Lam T.H., Tse H.F. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. *J. Nutr. Health Aging.* 2012; 16(1): 85–88.
- Chen C.K., Hsu P.Y., Wang T.M., Miao Z.F., Lin R.T., Juo S.H. TRPV4 Activation Contributes Functional Recovery from Ischemic Stroke via Angiogenesis and Neurogenesis. *Mol Neurobiol.* 2017. Jun 9. DOI: 10.1007/s12035-017-0625-0.
- Chen L., Zhu Y.M., Li Y.N., Li P.Y., Wang D., Liu Y., Qu Y.Y., Zhu D.L., Zhu Y.L. The 15-LO-1/15-HETE system promotes angiogenesis by upregulating VEGF in ischemic brains. *Neurol. Res.* 2017; 1: 1–8.
- Dong W., Qi Z., Liang J., Shi W., Zhao Y., Luo Y., Ji X., Liu K.J. Reduction of zinc accumulation in mitochondria contributes to decreased cerebral ischemic injury by normobaric hyperoxia treatment in an experimental stroke model. *Exp Neurol.* 2015; 272: 181–189.
- Fang K.M., Cheng F.C., Huang Y.L., Chung S.Y., Lin Z.Y., Lin M.C. Trace elements, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 1: 66–74.
- Fujimura M., Morita-Fujimura Y., Copin J., Yoshimoto T., Chan P.H. Reduction of copper, zinc-superoxide dismutase in knockout mice does not affect edema or infarction volumes and the early release of mitochondrial cytochrome c after permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2001; 19(889)(1-2): 208–213.
- Grasso G., Santoro A.M., Magri A., et al. The Inorganic Perspective of VEGF: Interactions of Cu(2+) with Peptides Encompassing a Recognition Domain of the VEGF Receptor. *J. Inorg. Biochem.* 2016. 159: 149–158.
- Gupta R., Singh M., Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacol Res.* 2003; 48(2): 209–215.

- Hai-Feng Huang, Fei Guo, Yuan-Zhao Cao, Wen Shi, Qing Xia. Neuroprotection by manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) mimics: antioxidant effect and oxidative stress regulation in acute experimental stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 8(10): 811–818.
- Hong B.Z., Wang L.P., Li S.F., Piao H.N., Gao L.J., Li W.Q., Cao P.A. VEGF165-induced angiogenesis by regulating intracellular free Mg^{2+} in HUVECs. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2009; 25(1): 86–90.
- Ivins J.K., Yurchenco P.D., Lander A.D. Regulation of neurite outgrowth by integrin activation. *J. Neurosci.* 2000; 20(17): 6551–6560.
- Kitamura Y., Iida Y., Abe J., Mifune M., Kasuya F., Ohta M., Igarashi K., Saito Y., Saji H. Release of vesicular Zn^{2+} in a rat transient middle cerebral artery occlusion model. *Brain Res Bull.* 2006; 69(6): 622–625.
- Klimenko L. L., A. V. Skalny, A. A. Turna, A. A. Tinkov, M. N. Budanova, I. S. Baskakov, M. S. Savostina, A. N. Mazilina, A. I. Deev, A. A. Nikonov Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2017; 1: 35–41.
- Klimenko L.L., A.V. Skalny, A.A. Turna, M.N. Budanova, I.S. Baskakov, M.S. Savosyina, A.N. Mazilina, A. I. Deev. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savosyina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I. Molecular biomarkers for ischemic stroke: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and trace elements. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Lai M., Wang D., Lin Z., Zhang Y. Small Molecule Copper and Its Relative Metabolites in Serum of Cerebral Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. 25(1): 214–219.
- Lapidos K.A., Woodhouse E.C., Kohn E.C., Masiero L. Mg^{++} -induced endothelial cell migration: substratum selectivity and receptor-involvement. *Angiogenesis.* 2001; 4(1): 21–28.
- Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(2): 362–366.
- Lecuyer M., Rubio M., Chollat C., Lecointre M., Jégou S., Leroux P., Cleren C., Leroux-Nicollet I., Marpeau L., Vivien D., Marret S., Gonzalez B.J. Experimental and clinical evidence of differential effects of magnesium sulfate on neuroprotection and angiogenesis in the fetal brain. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5(4). DOI: 10.1002/prp2.315.
- Loscalzo J. Redox Dysregulation in Vascular Pathobiology. *Free Radic Biol Med.* 2014.- Oct;75 Suppl 1:S2. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.597.
- Mehta S.L., Kumari S., Mendeleev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 1(9): 13–79.
- Ria F., Remiddi F., Roselli R. The level of manganese superoxide dismutase content is an independent prognostic factor for glioblastoma. *B. J. Cancer.* 2001; 84: 529–534.
- Schweizer U., Bräuer A.U., Köhrle J., Nitsch R., Savaskan N.E. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45(3): 164–178.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metabolic Brain Disease.* 2017; 32(3): 779–788. DOI: 10.1007/s11011-017-9967-6.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 1: 35–41.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. *Selenium.* Chapter 11. 2018: P.1–24. Michalke B. (Ed.).
- Tsai Y.C., Fotinou C., Rana R., Yelland T., Frankel P., Zachary I., Djordjevic S. Structural studies of neuropilin-2 reveal a zinc ion binding site remote from the vascular endothelial growth factor binding pocket. *FEBS J.* 2016; 283(10): 1921–1934.
- Urso E., Maffia M. Behind the Link between Copper and Angiogenesis: Established Mechanisms and an Overview on the Role of Vascular Copper Transport Systems. *J. Vasc Res.* 2015. 52(3): 172–196.
- Vural P., Kabaca G., Firat R.D., Degirmencioglu S. Administration of Selenium Decreases Lipid Peroxidation and Increases Vascular Endothelial Growth Factor in Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus. *Cell J.* 2017; 19(3): 452–460.
- Wang W.M., Liu Z., Liu A.J., Wang Y.X., Wang H.G., An D., Heng B., Xie L.H., Duan J.L., Liu Y.Q. The Zinc Ion Chelating Agent TPEN Attenuates Neuronal Death/apoptosis Caused by Hypoxia/ischemia Via Mediating the Pathophysiological Cascade Including Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2015; 21(9): 708–717. DOI: 10.1111/cns.12428.
- Zangieva Z.K., Torshin I.I., Gromova O.A., Nikonov A.A. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2013; 113: 30–36.
- Zhang L.W., Warrington J.P. Magnesium Sulfate Prevents Placental Ischemia-Induced Increases in Brain Water Content and Cerebrospinal Fluid Cytokines in Pregnant Rats. *Front Neurosci.* 2016; 8; 10: 561. DOI: 10.3389/fnins.2016.00561.
- 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004296.
- Zhuang S.F., Ye Q.Z. Cloning, expression and characterization of human vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai).* 2002; 34(1): 39–44.
- Zimmermann C., Winnefeld K., Streck S., Roskos M., Haberl R.L. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol.* 2004; 51(3): 157–161.

ROLE OF TRACE ELEMENTS IN THE ETIOPATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE: A LITERATURE REVIEW

L.L. Klimenko¹, A.V. Skalny², A.N. Mazilina^{2,3}

¹ N.N. Semenov Institute of chemical physics in Russian Academy of Sciences, Kosygina str., 4, Moscow, 119991, Russian Federation

² Peoples Friendship University of Russia, Mikluho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

³ Hospital № 123 of FMBA of Russia, Krasnogorsk highway, 15, Moscow region, Russian Federation

ABSTRACT. The literature review analyzes the results of modern studies of the role of macro- and trace elements in the etiopathogenesis of ischemic stroke. The VEGF family of neurospecific proteins is a vascular growth factor responsible for angiogenesis and neurogenesis and has neuroprotective properties. The VEGF protein line shares this role with an inorganic factor, metal-ligand homeostasis. Macro- and trace elements are an integral part of the neurotrophic system of the brain. A change in macro- and trace element balance is a harbinger of the growing non-optimality of the CNS and a marker of neurotrophic dysfunctions long before their clinical manifestations. In modern literature, an analysis was made of the participation of a number of macro- and trace elements in metabolic processes in the brain and their relationship with the blood vessel growth factor VEGF during the formation of an ischemic focus. Macro- and trace elements are a cofactor of antioxidant enzymes that protect the brain from oxidative stress; they play a key role in dyscirculatory diseases of the brain. The interaction of macro- and trace elements with the neurospecific protein VEGF is a component of ischemic stroke endogenesis.

KEYWORDS: macro- and trace elements, VEGF protein, angiogenesis.

REFERENCES

- Bakunc G.O. Jendogennye faktory cerebral'nogo insulta. M.: Gjeotar-media. 2011; 357 s. (In Russ.).
- Gomazkov O.A. Signal'nye molekuly mozga i jepigeneticheskie faktory pri nejrodegenerativnyh i psicheskikh rasstrojstvah. Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2015; 10: 102–110 (In Russ.).
- Gromova, O.A. Nejrotroficheskaja sistema mozga: nejropeptidy, makro- i mikrojelementy, nejrotroficheskie preparaty. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2007; 2(12): 94–106. (In Russ.)
- Gusev E.I., Kryzhanovskij G.N. (red.). Dizreguljacionnaja patologija nervnoj sistemy. M: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2009. 510 s. (In Russ.).
- Klimenko L.L., Deev A.I., Baskakov I.S., Budanova M.N., Mazilina A.N., Savostina M.S., Turna A.A., Kuznecova A.V. Makro- i mikrojelementy v syvorotke krvi pacientov s ishemicheskim insultom pri razlichnom urovne nejrospecificheskogo belka VEGF. Mikrojelementy v medicine. 2018; 19(4): 59–62 (In Russ.).
- O'Tul Dzh.F. Sosudistye zabolevanija golovnogo mozga. M: Geotar – Medicina. 2007; 590 s. (In Russ.).
- Radysh I.V., Skal'nyj A.V. Vvedenie v medicinskuju jelementologiju: uchebnoe posobie. Moskva. RUDN. 2015; 200 s. (In Russ.).
- Adebamowo S.N., Spiegelman D., Willett W.C., Rexrode K.M. Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses. Am. J. Clin. Nutr. 2015; 101(6): 1269–1277.
- 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.
- Bharathi Devi S.R., Dhivya M. A., Sulochana K.N. Copper transporters and chaperones: Their function on angiogenesis and cellular signalling. J Biosci. 2016; 41(3): 487–496.
- 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. DOI: 10.1002/anie.201502430.
- Bhudia S.K., Cosgrove D.M., Naugle R.I., Rajeswaran J., Lam B.K., Walton E., Petrich J., Palumbo R.C., Gillinov A.M., Aperson-Hansen C., Blackstone E.H. Magnesium as a neuroprotectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006; 131(4): 853–61. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 134(2): 25A.
- Chan Y.H., Siu C.W., Yiu K.H., Chan H.T., Li S.W., Tam S., Cheung B.M., Lau C.P., Lam T.H., Tse H.F. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. J. Nutr. Health Aging. 2012; 16(1): 85–88.
- Chen C.K., Hsu P.Y., Wang T.M., Miao Z.F., Lin R.T., Juo S.H. TRPV4 Activation Contributes Functional Recovery from Ischemic Stroke via Angiogenesis and Neurogenesis. Mol Neurobiol. 2017. Jun 9. DOI: 10.1007/s12035-017-0625-0.
- Chen L., Zhu Y.M., Li Y.N., Li P.Y., Wang D., Liu Y., Qu Y.Y., Zhu D.L., Zhu Y.L. The 15-LO-1/15-HETE system promotes angiogenesis by upregulating VEGF in ischemic brains. Neurol. Res. 2017; 1: 1–8.
- Dong W., Qi Z., Liang J., Shi W., Zhao Y., Luo Y., Ji X., Liu K.J. Reduction of zinc accumulation in mitochondria contributes to decreased cerebral ischemic injury by normobaric hyperoxia treatment in an experimental stroke model. Exp Neurol. 2015; 272: 181–189.

- Fang K.M., Cheng F.C., Huang Y.L., Chung S.Y., Jian Z.Y., Lin M.C. Trace elements, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 1: 66–74.
- Fujimura M., Morita-Fujimura Y., Copin J., Yoshimoto T., Chan P.H. Reduction of copper, zinc-superoxide dismutase in knockout mice does not affect edema or infarction volumes and the early release of mitochondrial cytochrome c after permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2001; 19(889)(1-2): 208–213.
- Grasso G., Santoro A.M., Magri A., et al. The Inorganic Perspective of VEGF: Interactions of Cu⁽²⁺⁾ with Peptides Encompassing a Recognition Domain of the VEGF Receptor. *J. Inorg. Biochem.* 2016. 159: 149–158.
- Gupta R., Singh M., Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacol Res.* 2003; 48(2): 209–215.
- Hai-Feng Huang, Fei Guo, Yuan-Zhao Cao, Wen Shi, Qing Xia. Neuroprotection by manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) mimics: antioxidant effect and oxidative stress regulation in acute experimental stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 8(10): 811–818.
- Hong B.Z., Wang L.P., Li S.F., Piao H.N., Gao L.J., Li W.Q., Cao P.A. VEGF165-induced angiogenesis by regulating intracellular free Mg²⁺ in HUVECs. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2009; 25(1): 86–90.
- Ivins J.K., Yurchenco P.D., Lander A.D. Regulation of neurite outgrowth by integrin activation. *J. Neurosci.* 2000; 20(17): 6551–6560.
- Kitamura Y., Iida Y., Abe J., Mifune M., Kasuya F., Ohta M., Igarashi K., Saito Y., Saji H. Release of vesicular Zn²⁺ in a rat transient middle cerebral artery occlusion model. *Brain Res Bull.* 2006; 69(6): 622–625.
- Klimenko L. L., A. V. Skalny, A.A. Turna, A.A. Tinkov, M.N. Budanova, I.S. Baskakov, M.S. Savostina, A.N. Mazilina, A.I. Deev, A.A. Nikonov Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2017; 1: 35–41.
- Klimenko L.L., A.V. Skalny, A.A. Turna, M.N. Budanova, I.S. Baskakov, M.S. Savosyina, A.N. Mazilina, A. I. Deev. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savosyina M.S., Mazilina A.N., Deev A.I. Molecular biomarkers for ischemic stroke: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and trace elements. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Tema 16/ ISTERH/ NTES Abstracts.* 2017; 41S1: 22.
- Lai M., Wang D., Lin Z., Zhang Y. Small Molecule Copper and Its Relative Metabolites in Serum of Cerebral Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016. 25(1): 214–219.
- Lapidos K.A., Woodhouse E.C., Kohn E.C., Masiero L. Mg⁽⁺⁺⁾-induced endothelial cell migration: substratum selectivity and receptor-involvement. *Angiogenesis.* 2001; 4(1): 21–28.
- Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(2): 362–366.
- Lecuyer M., Rubio M., Chollat C., Lecoindre M., Jégou S., Leroux P., Cleren C., Leroux-Nicollet I., Marpeau L., Vivien D., Marret S., Gonzalez B.J. Experimental and clinical evidence of differential effects of magnesium sulfate on neuroprotection and angiogenesis in the fetal brain. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5(4). DOI: 10.1002/prp2.315.
- Loscalzo J. Redox Dysregulation in Vascular Pathobiology. *Free Radic Biol Med.* 2014. Oct;75 Suppl 1:S2. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.597.
- Mehta S.L., Kumari S., Mendeleev N., Li P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC Neurosci.* 2012; 1(9): 13–79.
- Ria F., Remiddi F., Roselli R. The level of manganese superoxide dismutase content is an independent prognostic factor for glioblastoma. *B. J. Cancer.* 2001; 84: 529–534.
- Schweizer U., Bräuer A.U., Köhrle J., Nitsch R., Savaskan N.E. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45(3): 164–178.
- 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. *Metabolic Brain Disease.* 2017; 32(3): 779–788. DOI: 10.1007/s11011-017-9967-6.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., Budanova M.N., Baskakov I.S., Savostina M.S., Mazilina A.N., Deyev A.I., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 1: 35–41.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. *Selenium. Chapter 11.* 2018: P.1–24. Michalke B. (Ed.).
- Tsai Y.C., Fotinou C., Rana R., Yelland T., Frankel P., Zachary I., Djordjevic S. Structural studies of neuropilin-2 reveal a zinc ion binding site remote from the vascular endothelial growth factor binding pocket. *FEBS J.* 2016; 283(10): 1921–1934.
- Urso E., Maffia M. Behind the Link between Copper and Angiogenesis: Established Mechanisms and an Overview on the Role of Vascular Copper Transport Systems. *J. Vasc Res.* 2015. 52(3): 172–196.
- Vural P., Kabaca G., Firat R.D., Degirmencioglu S. Administration of Selenium Decreases Lipid Peroxidation and Increases Vascular Endothelial Growth Factor in Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus. *Cell J.* 2017; 19(3): 452–460.
- Wang W.M., Liu Z., Liu A.J., Wang Y.X., Wang H.G., An D., Heng B., Xie L.H., Duan J.L., Liu Y.Q. The Zinc Ion Chelating Agent TPEN Attenuates Neuronal Death/apoptosis Caused by Hypoxia/ischemia Via Mediating the Pathophysiological Cascade Including Excitotoxicity, Oxidative Stress, and Inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2015; 21(9): 708–717. DOI: 10.1111/cns.12428.
- Zangieva Z.K., Torshin I.I., Gromova O.A., Nikonov A.A. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova.* 2013; 113: 30–36.

Zhang L.W., Warrington J.P. Magnesium Sulfate Prevents Placental Ischemia-Induced Increases in Brain Water Content and Cerebrospinal Fluid Cytokines in Pregnant Rats. *Front Neurosci.* 2016; 8; 10: 561. DOI: 10.3389/fnins.2016.00561.

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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004296.

Zhuang S.F., Ye Q.Z. Cloning, expression and characterization of human vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai).* 2002; 34(1): 39–44.

Zimmermann C., Winnefeld K., Streck S., Roskos M., Haberl R.L. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *Eur Neurol.* 2004; 51(3): 157–161.