

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ S100, МАГНИЯ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л.Л. Клименко^{1*}, А.В. Скальный², А.И. Деев¹, И.С. Баскаков¹, М.Н. Буданова¹,
А.Х. Забирова³, А.Н. Мазилкина⁴, М.С. Савостина⁴

¹ Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁴ КБ № 123 ФМБА России, г. Одинцово, Моск. обл., Россия

РЕЗЮМЕ. Белки семейства S100, играющие важную роль в регуляции многих клеточных процессов, интенсивно исследуются в качестве маркеров ишемического повреждения головного мозга. Способность данных белков связывать ионы металлов (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+}) делает их важными участниками металлолигандного гомеостаза, который является центральным звеном в патогенезе ишемического инсульта. Проведенное исследование подтвердило различия элементного состава и концентрации белков S100 у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых добровольцев, что обосновывает их потенциальное использование в качестве диагностических биомаркеров при инсульте. Обнаруженная статистически значимая корреляция концентрации S100 и микроэлементов позволяет предположить их синергическое участие в многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта, которое необходимо учитывать как при диагностике дисциркуляторных заболеваний, так и при разработке превентивных и терапевтических стратегий.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на интенсивное изучение как клинических проявлений и терапевтических стратегий (Iadecola, Anrather, 2011; Norrving, 2019), так и молекулярных механизмов ишемических повреждений головного мозга (Albertson, Sharma, 2014; Kamtchum-Tatuene., Jickling, 2019), на сегодняшний день недостаточно надежных маркеров, которые можно было бы использовать для их диагностики или определения прогноза (Bustamante et al., 2017). Известно, что важным для патогенеза дисциркуляторных заболеваний является нарушение микроэлементов (Скальный, Рудаков, 2004; Skalny, 2014; Радыш, Скальный, 2015; Skalny et al., 2017a, 2017b). Особое значение при них принадлежит процессам, происходящим на субмолекулярном уровне, т.е. металлолигандному гомеостазу, поэтому перспек-

тивными биомаркерами могут стать белки, способные связывать ионы металлов. К ним относятся белки семейства S100, часть из которых экспрессируется в глиальных клетках и принимает участие в ключевых клеточных процессах.

Белки семейства S100 имеют молекулярную массу 21 000 Да и способны растворяться в 100% растворе сульфата аммония при pH 7,2 (Mooge, 1965). Благодаря способности к регуляции активности ряда белков, их изоформы участвуют в регуляции энергетического обмена, кальциевого гомеостаза, клеточного цикла, транскрипции, пролиферации и дифференцировки клеток, функций цитоскелета, структурной организации биомембран (Liu et al., 2005), ответе генов раннего реагирования, апоптоза и антиапоптозной защиты (Heizmann, 2002). Для некоторых членов семейства S100 характерна способность секретиро-

* Адрес для переписки:

Клименко Людмила Леонидовна
E-mail: klimenkoll@mail.ru

роваться внеклеточно и проявлять свойства цитокинов, причем их роль может зависеть от концентрации (Donato, 2001; Sen, Belli, 2007).

Белки данной группы способны связывать двухвалентные катионы (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+}). Эти связи характеризуются различной аффинностью и приводят к конформационным изменениям белка (Gilston et al., 2016), модулируя их биологические свойства (Koch et al., 2007; Murray et al., 2012; Kizawa et al., 2013). Данное свойство может играть важную роль в патофизиологии ишемических повреждений головного мозга. Например, хелатирование Zn^{2+} является способом противодействия гибели нейронов при ишемии (Hagmeier et al., 2017; Zhang et al., 2017). Синергичное взаимодействие ионов Ca^{2+} и Cu^{2+} с комплексом белков FGF1-S100A13 позволяет предположить их участие в процессах восстановления путем ангиогенеза после ишемического повреждения (Matsunaga et al., 2008).

Описанные свойства белков S100 подтверждают важность их изучения в качестве биомаркеров. Известно, что увеличение концентрации S100($\alpha\beta$) и S100($\beta\beta$) в цереброспинальной жидкости и плазме обусловлено активацией микроглии – ранним ответом мозговой ткани на ишемию (Белобородова и др., 2011; Краснов, 2012; Zhang, 2019). С конца первых суток концентрация белка S100 начинает расти, коррелируя при этом с объемом очага и тяжестью клинических проявлений. В связи с этим она может являться прогностическим критерием (Wanget al., 2014; Wakisaka et al., 2014; Branco et al., 2018).

Также S100B может использоваться для дифференциальной диагностики инсульта и других заболеваний (Purrucker et al., 2014) или геморрагического и ишемического инсульта (Zhou et al., 2016). Повышенная экспрессия S100A12 может применяться для дифференциальной диагностики ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (Armstrong et al., 2017), а высокий уровень S100B перед проведением тромболитической терапии является прогностическим фактором геморрагической трансформации ишемического инсульта (Foerch et al., 2007).

Результаты приведенных клинических исследований подчеркивают важность изучения

белков S100, а также соотношения их концентрации с концентрациями основных макро- и микроэлементов в качестве биохимических маркеров ишемических повреждений головного мозга, что стало целью проведенного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в клинических условиях. В программу включены 153 пациента неврологического отделения с диагнозом «ишемический инсульт», средний возраст $68 \pm 0,5$ лет, из них 78 мужчин (52%). Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n=79$, 49 мужчин (67%), средний возраст $65 \pm 0,6$ лет).

У участников исследования была определена концентрация (нг/л) нейроспецифического белка S100 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» («Вектор-бест», Россия), с использованием реагентов фирм «Randox» (Великобритания), «CORMAY» (Польша), «Юнимед» (Россия), «Вектор-бест» (Россия). Пробы крови брали свободным истечением из локтевой вены утром натощак. Также у всех участников был определен стандартный комплекс биохимических показателей крови. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргоновой плазмой на атомно-эмиссионном спектрометре Optima 2000 DV («Perkin Elmer», США) была определена концентрация (мкг/мл) Mg, микроэлементов Cu, Mn, Se и Zn в сыворотке крови.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования были определены значения концентрации белка S100, Mg и микроэлементов в группах пациентов и здоровых добровольцев (табл. 1–3). По концентрации S100 пациенты были разделены на две группы: в одну вошли пациенты с концентрацией S100 < 90 нг/л (нормальное значение показателя), в другую – > 90 нг/л (патологическое значение). При сравнении концентраций S100 и микроэлементов у пациентов разного пола статистически значимых различий не обнаружено (см. табл. 2, 3)

Таблица 1. Концентрация S100 (< 90 нг/л), Mg и микроэлементов (мкг/мл) в группе здоровых мужчин (n=49)

Вещество	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
S100	58,972	58,685	11,710	89,59
Cu	1,176	1,16	0,747	1,65
Mg	22,136	21,775	18,69	29,32
Mn	0,002	0,001	0,001	0,03
Se	0,109	0,108	0,05	0,17
Zn	1,084	1,105	0,497	1,57

Таблица 2. Концентрации S100 (нг/л), Mg и микроэлементов (мкг/мл) в группе пациентов мужчин (n=78) при высоком уровне S100 (> 90 нг/л)

Вещество	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
S100	184,822	126,402	67, 945	722,35
Cu	1,250	1,240	0,663	1,95
Mg	22,983	23,135	16,630	30,04
Mn	0,002	0,002	0,001	0,01
Se	0,110	0,106	0,07	0,16
Zn	1,125	1,125	0,749	1,78

Таблица 3. Концентрации S100 (нг/л), Mg и микроэлементов (мкг/мл) в группе пациентов женщин (n=75) при высоком уровне S100 (> 90 нг/л)

Вещество	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
S100	128,730	100,563	11,710	722,35
Cu	1,219	1,160	0,747	1,95
Mg	22,462	22,690	16,630	28,74
Mn	0,002	0,002	0,001	0,01
Se	0,105	0,102	0,051	0,15
Zn	1,072	1,070	0,752	1,39

Таблица 4. Средние значения концентраций S100 (нг/л), Mg и микроэлементов (мкг/мл) в группах больных и здоровых мужчин

Вещество	Больные (n=78)	Здоровые (n=49)	p (критерий Манна–Уитни)
S100	184,822	58,972	0,00002
Cu	1,250	1,176	0,0005
Mg	22,983	22,136	0,003
Mn	0,002	0,00011	0,000004
Se	0,110	0,109	0,0002
Zn	1,125	1,084	0,000034

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между концентрацией S100, Mg и микроэлементов в группе пациентов мужчин (n=78)

Показатель	Cu	Mg	Mn	Se	Zn
Коэффициент Спирмена r	0,95	0,8	0,75	0,78	-0,9
Уровень значимости p	0,0038	0,002	0,001	0,0003	0,044

С помощью критерия Манна–Уитни была оценена статистическая значимость различий концентрации белка S100, Mg и микроэлементов в группах больных и здоровых мужчин (уровень значимости $p < 0,001$, табл. 4).

Статистически значимые различия концентрации нейроспецифического белка S100, Mg и микроэлементов в сыворотке крови здоровых добровольцев и пациентов с диагнозом «ишемический инсульт» подтверждают тезис об участии металлолигандного гомеостаза в этиопатогенезе дисциркуляторного процесса и являются основанием для разработки реабилитационной стратегии с учетом биохимических механизмов взаимодействия Mg и микроэлементов с семейством нейроспецифических белков S100. Полученные результаты согласуются с данными литературы (Purrucker et al., 2014; Skalny et al., 2017b; Skalny et al., 2018).

На следующем этапе статистической обработки проведен корреляционный анализ с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена. По результатам анализа выявлена статистически значимая корреляция между концентрациями S100, Mg и микроэлементов (табл. 5). Отдельно следует отметить отрицательную корреляцию концентрации Zn и S100, что может быть связано с высоким сродством белков данного семейства к Zn^{2+} .

Таким образом, статистически подтвержден факт различия концентраций нейроспецифического белка S100, Mg и микроэлементов Cu, Mn, Se и Zn в сыворотке крови здоровых добровольцев и пациентов с диагнозом «ишемический инсульт».

Полученные результаты позволяют предположить, что в механизме многоуровневого этиопатогенеза ишемического инсульта синхронно и взаимосвязано принимают участие нейроспецифические белки S100 в комплексе с микроэлементами – компонентами металлолигандного гомеостаза, что дает основание для разработки стратегии оптимизации репаративных процессов ишемизированной нервной ткани с помощью модуляции металлолигандного гомеостаза.

При анализе связи концентрации отдельных микроэлементов с концентрацией нейроспецифического белка S100 подтверждается синергичный механизм взаимодействия белка S100 и ионов Cu^{2+} (коэффициент Спирмена $r=0,95$; $p=0,0038$), что согласуется с данными литературы о синергичном взаимодействии ионов Ca^{2+} и Cu^{2+} с ком-

плексом белков FGF1-S100A13, участвующим в ангиогенезе (Matsunaga, Ueda, 2008). Также выявлена связь между концентрацией S100 и Zn, который обладает высоким сродством к данным белкам. Известно, что хелатирование Zn^{2+} является важным антиишемическим механизмом (Hagmeier et al., 2017; Zhang et al., 2017). Некоторые изоформы белка S100 (например, S100A12 (Reis et al., 2014)), как и ионы Zn^{2+} , играют важную роль в процессах воспаления, сопровождающих ишемию.

Таким образом, модулирующая роль микроэлементов и Mg при синергичном взаимодействии с нейроспецифическим белком S100 подтверждена как литературными данными, так и результатами проведенного нами исследования.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования подтвердили различия элементного состава и концентрации белков S100 у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых добровольцев. Статистически значимая корреляция этих показателей позволяет предположить их синергическое участие в многофакторном этиопатогенезе ишемического инсульта. Известно, что нейроспецифический белок S100 является ранним маркером (белком первого реагирования) дисциркуляторных процессов и репрезентативным маркером степени повреждения мозга, функции которого могут модулироваться при связывании ионов металлов (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+}).

Ранее было показано, что металлолигандный гомеостаз является центральным звеном в многоуровневом механизме ишемического инсульта, определяя молекулярный уровень формирования дисциркуляторного процесса (Зангиева и др., 2013; Клименко и др., 2015; Klimentko et al., 2016, 2017; Skalny et al., 2017b; 2018), что дополнительно подтверждает обнаруженная в данном исследовании количественная и качественная связь между концентрацией нейроспецифического белка S100 и компонентами металлолигандного гомеостаза. Такое взаимодействие 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2011; 7(6):22–26.
- 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 СС Корсакова*. 2013; 113 (3–2):30–36.
- Клименко Л.Л., Скальный А.В., Турна А.А., и др. Энергетический метаболизм мозга и металло-лигандный гомеостаз в этиопатогенезе ишемического инсульта. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16(2):18–27.
- Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение. *Неврологический журнал*. 2012; 17(1):37–42.
- Радыш И.В., Скальный А.В. Введение в медицинскую элементологию: учебное пособие. М.: РУДН, 2015. 200 с.
- Скальный А.В., Рудаков И.Ф. Биозлементы в Медицине. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»; Мир, 2004. 272 с.
- Albertson M., Sharma J. *Stroke: current concepts*. S. D. Med. 2014; 67(11):455, 457–461, 463–465.
- 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; 35:97–103.
- Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., et al. S100 β Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2018; 27(7):1890–1896.
- Bustamante A., López-Cancio E., Pich S., Penalba A. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke. *Stroke*. 2017; 48 (9):2419–2425.
- 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):637–668.
- Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F., et al. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. *Stroke*. 2007; 38(9):2491–2495.
- 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. *Calcium-Binding Protein Protocols*. V. 172. New Jersey: Humana Press, 2002. P. 69–80.
- Iadecola C., Anrather J. Stroke research at a crossroad: asking the brain for directions. *Nat. Neurosci*. 2011; 14(11):1363–1368.
- Kamtchum-Tatuene J., Jickling G.C. Blood Biomarkers for Stroke Diagnosis and Management. *NeuroMolecular Med*. March 2019.
- Kizawa K., Jinbo Y., Inoue T., et al. Human S100A3 tetramerization propagates Ca²⁺/Zn²⁺ binding states. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1833(7):1712–1719.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., et al. Serum Trace Element Profiles, Prolactin, and Cortisol in Transient Ischemic Attack Patients. *Biol. Trace Elem. Res*. 2016; 172(1):93–100.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., et al. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. TEMA 16/ ISTERH/ NTES Abstracts. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2017; 41:22.
- Koch M., Bhattacharya S., Kehl T., et al. Implications on zinc binding to S100A2. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773(3):457–470.
- 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):1076–5.
- 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., et al. 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.
- Norrving B. Stroke management – recent advances and residual challenges. *Nat. Rev. Neurol*. 2019; 15(2):69–71.
- Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K., et al. Serum protein S100 β is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. *Eur. Neurol*. 2014; 72(5–6):278–284.
- 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.
- Sen J., Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J. Neurosci. Res*. 2007; 85(7):1373–1380.
- Skalny A. V. Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease. *Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease*. (Atroshi F., ed.). 2014. P. 225–241
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., et al. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2017; 43:142–147.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., et al. 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., Skalnaya M.G., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. In: Selenium (Michalke B., ed.). Springer, 2018. P. 211–230.

Wakisaka Y., Ago T., Kamouchi M., et al. 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.

Biochem. 2014; 47(16–17):187–191.

Zhang F., Ma X.-L., Wang Y.-X., et al. TPEN, a Specific Zn²⁺ 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.

Zhang S. Microglial activation after ischaemic stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2019; 4(2):71–74.

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.

THE CONCENTRATION OF NEUROSPECIFIC PROTEINS S100, MAGNESIUM AND TRACE ELEMENTS IN BLOOD SERUM AS A DIAGNOSTIC MARKER OF ISCHEMIC STROKE: A CLINICAL STUDY

**L.L. Klimenko¹, A.V. Skalny², A.I. Deev¹, I.S. Baskakov¹, M.N. Budanova¹,
A. Kh. Zabirova³, A.N. Mazilina⁴, M.S. Savostina⁴**

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

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

³Lomonosov Moscow State University, Lomonosovsky av., 27 k1, Moscow, 119234, Russia

⁴Hospital № 123 of FMBA of Russia, Krasnogorsk highway, 15, Moscow, 143000, Russia

ABSTRACT. Proteins of the S100 family, which play an important role in the regulation of many cellular processes, are intensively studied as markers of ischemic damage to the brain. Their ability to bind metal ions (Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺) makes them important participants in the metal-ligand homeostasis, which is the central element in the pathogenesis of ischemic stroke. The study confirmed the differences in the elemental composition and concentration of S100 proteins at patients with ischemic stroke and healthy volunteers, so justifies their possible use as diagnostic biomarkers for stroke. In addition, a statistically significant correlation between the concentration of S100 proteins and trace elements was found to suggest their synergistic participation in the multifactorial etiopathogenesis of ischemic stroke, which must be taken into consideration both in the diagnosis of discirculatory diseases and in the development of preventive and therapeutic strategies.

KEYWORDS: S100, stroke, Mg, Zn, Mn, Cu.

REFERENCES

Beloborodova N.V., Dmitrieva I.B., Chernevskaia E.A. Diagnosticheskaya znachimost' belka S100B pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obschchaya reanimatologiya.* 2011; 7(6):22–26 (in Russ.).

Zangieva Z.K., Torshin I.YU., Gromova O.A., Nikonov A.A. Soderzhanie mikroelementov v nervnoj tkani i ishemicheskij insul't. *ZHurnal nevrologii i psihiatrii im SS Korsakova.* 2013; 113 (3–2):30–36 (in Russ.).

Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., i dr. Energeticheskij metabolizm mozga i metallo-ligandnyj gomeostaz v etiopatogeneze ishemicheskogo insul'ta. *Mikroelementy v medicine.* 2015; 16(2):18–27 (in Russ.).

Krasnov A.V. Astrocitarnye belki golovnoogo mozga: struktura, funkci, klinicheskoe znachenie. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2012; 17(1):37–42 (in Russ.).

Radysh I.V., Skalny A.V. *Vvedenie v medicinskuyu elementologiyu: uchebnoe posobie.* M.: RUDN, 2015. 200 s. (in Russ.).

Skalny A.V., Rudakov I.F. *Bioelementy v Medicine.* M.: Izdatel'skij dom «ONIKS 21 vek»; Mir, 2004. 272 s. (in Russ.).

Albertson M., Sharma J. Stroke: current concepts. *S. D. Med.* 2014; 67(11):455, 457–461, 463–465.

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; 35:97–103.

Branco J.P., Oliveira S., Sargento-Freitas J., et al. S100β Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27(7):1890–1896.

- Bustamante A., López-Cancio E., Pich S., Penalba A. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke. *Stroke*. 2017; 48(9):2419–2425.
- 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):637–668.
- Foerch C., Wunderlich M.T., Dvorak F., et al. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. *Stroke*. 2007; 38(9):2491–2495.
- 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. *Calcium-Binding Protein Protocols*. V. 172. New Jersey: Humana Press, 2002. P. 69–80.
- Iadecola C., Anrather J. Stroke research at a crossroad: asking the brain for directions. *Nat. Neurosci.* 2011; 14(11):1363–1368.
- Kamtchum-Tatuene J., Jickling G.C. Blood Biomarkers for Stroke Diagnosis and Management. *NeuroMolecular Med.* March 2019.
- Kizawa K., Jinbo Y., Inoue T., et al. Human S100A3 tetramerization propagates Ca²⁺/Zn²⁺ binding states. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833(7):1712–1719.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., et al. Serum Trace Element Profiles, Prolactin, and Cortisol in Transient Ischemic Attack Patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2016; 172(1):93–100.
- Klimenko L.L., Skalny A.V., Turna A.A., et al. The metal-ligand homeostasis as a mechanism of ischemic stroke pathogenesis. TEMA 16/ ISTERH/ NTES Abstracts. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 41:22.
- Koch M., Bhattacharya S., Kehl T., et al. Implications on zinc binding to S100A2. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773(3):457–470.
- 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):1076–5.
- 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., et al. 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.
- Norrving B. Stroke management – recent advances and residual challenges. *Nat. Rev. Neurol.* 2019; 15(2):69–71.
- Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K., et al. 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.
- 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.
- Sen J., Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J. Neurosci. Res.* 2007; 85(7):1373–1380.
- Skalny A. V. Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease. *Pharmacology and Nutritional Intervention in the Treatment of Disease*. (Atroshi F., ed.). 2014. P. 225–241
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., et al. Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 43:142–147.
- Skalny A.V., Klimenko L.L., Turna A.A., et al. 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., Skalnaya M.G., Klimenko L.L., Mazilina A.N., Tinkov A.A. Selenium in Ischemic Stroke. In: *Selenium* (Michalke B., ed.). Springer, 2018. P. 211–230.
- Wakisaka Y., Ago T., Kamouchi M., et al. 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., et al. TPEN, a Specific Zn²⁺ 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.
- Zhang S. Microglial activation after ischaemic stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2019; 4(2):71–74.
- 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.