

Оригинальная статья / Original article

УДК: 616.8-092

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-1-104-113>

Обзор элементного статуса в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом

Мазилина А. Н.¹, Скальный А. В.^{1,3}, Фесюн А. Д.^{2,4}, Яковлев М. Ю.^{2,3}, Савко С. А.³,
Намиот Е. Д.³

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

⁴Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

Резюме

Изучение элементного статуса в современной парадигме медицинской диагностики занимает всё большую нишу в связи с возможным использованием микроэлементов как возможных предикторов цереброваскулярных патологий. Более того, огромная значимость элементного компонента в главных ферментативных системах метаболизма позволяет рассмотреть их также в качестве терапевтической мишени. В патофизиологии развития инсульта лежит множество механизмов, каждый из которых, так или иначе, опосредован через взаимодействие регуляторных белков с микроэлементами как кофакторами. Поэтому на элементный гомеостаз следует обратить пристальное внимание в фокусе ишемических патологий.

Цель. Систематизация известных патогенетических влияний наиболее важных элементов метаболического гомеостаза на течение инсульта, как способствующих факторов более ранней реабилитации и минимальному неврологическому дефициту после самого ишемического события, так и факторов, отягчающих процесс восстановления и приводящих к серьезным неврологическим последствиям. В этом преследуется не только прогностическая цель для определения тяжести ишемии или же выявления групп риска с определенными сдвигами элементных констант, но и терапевтическая — заместить выпадающие функции выпадающих агентов метаболизма, как это случается с элементами, участвующими в антиоксидантных системах. Также необходимо разработать методологию купирования избытка опосредующих эксайтоксичность нервных клеток ионами кальция, что замыкает порочный круг сосудистого некроза дополнительным разрушением нервной ткани.

Заключение. Выводы, которые мы можем резюмировать, достаточно убедительно свидетельствуют о значительном вкладе элементного статуса в патогенез ишемического инсульта. Дизрегуляция элементного компонента может форсировать повреждающее действие ишемии на клетки мозга. При этом, многие элементы показывают профицит при ишемическом событии: Li, I, Mn, Zn, As, Se, Pb, Sr, Ni, однако же не все из представленных элементов негативно влияют на течение инсульта, поскольку повышение уровня некоторых металлов может носить компенсаторный характер, и для дальнейшей применимости их в качестве диагностических и терапевтических агентов требуется подобная аналитика.

Ключевые слова: инсульт, микроэлементы, элементарный гомеостаз, ишемия

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мазилина А. Н., Скальный А. В., Фесюн А. Д., Яковлев М. Ю., Савко С. А., Намиот Е. Д., Обзор элементного статуса в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом. *Вестник восстановительной медицины*. 2022; 21 (1):104-113. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-1-104-113>

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

Статья получена: 29.11.2021

Поступила после рецензирования: 16.02.2022

Статья принята к печати: 21.02.2022

Review of the Elemental Status in Blood Serum in Patients with Ischemic Stroke

Aksana N. Mazilina¹, Anatoliy V. Skalny^{1,3}, Anatoliy D. Fesyun^{2,4}, Maxim Yu. Yakovlev^{2,3},
Sergey A. Savko³, Evgeniya D. Namiot⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴Moscow State University of Food Production, Moscow, Russian Federation

Abstract

The study of the elemental status in the modern paradigm of medical diagnostics occupies an increasingly large niche due to the possible use of trace elements as possible predictors of cerebrovascular pathologies. Moreover, the great importance of the elemental component in the main enzymatic systems of metabolism allows us to consider them also as a therapeutic target. There are many mechanisms in the pathophysiology of stroke development, each of which, in one way or another, is mediated through the interaction of regulatory proteins with trace elements as cofactors. Therefore, it is necessary to pay close attention to elemental homeostasis in the focus of ischemic pathologies.

Aim. Systematization of the known pathogenetic effects of the most metabolic homeostasis important elements on the course of stroke, both contributing factors to earlier rehabilitation and minimal neurological deficit after the ischemic event itself, and factors aggravating the recovery process and leading to serious neurological consequences. This pursues not only a prognostic goal to determine the severity of ischemia or to identify risk groups with certain shifts in elemental constants, but also the therapeutic one — to replace the falling functions of the dropping metabolic agents, as happens with the elements involved in antioxidant systems. It is also necessary to develop a methodology for stopping the excess of nerve cells mediating excitotoxicity with calcium ions, which closes the vicious circle of vascular necrosis with additional destruction of the nervous tissue.

Conclusion. The conclusions that we can summarize quite convincingly indicate a significant contribution of the elemental status to the pathogenesis of ischemic stroke. Dysregulation of the elemental component can force the damaging effect of ischemia on brain cells. At the same time, many elements show a surplus during an ischemic event: Li, I, Mn, Zn, As, Se, Pb, Sr, Ni, however, not all of the presented elements negatively affect the course of stroke, since an increase in the level of some metals may be compensatory in nature, and for their further applicability as diagnostic and therapeutic agents, similar analytics are required.

Keywords: stroke, trace elements, elementary homeostasis, ischemia

Acknowledgments: The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Mazilina A. N., Skalny A. V., Fesyun A. D., Yakovlev M. Yu., Savko S. A., Namiot D. E. Review of the Elemental Status in Blood Serum in Patients with Ischemic Stroke. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (1):104-113. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-1-104-113>

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

Received: Nov 29, 2021

Revised: Feb 16, 2022

Accepted: Feb 21, 2022

Введение

Ишемический инсульт как нозология достаточно долго сохраняет за собой статус одной из ведущих причин смерти и инвалидности в мире, в абсолютных значениях уступая разве что ишемической болезни сердца [1]. В 2019 году было зарегистрировано 12,2 миллионов случаев клинического инсульта, и 143 миллиона — по критериям количества потерянных лет здоровой жизни (DALY). Ишемический инсульт составил 62,4% от всех новых инсультов в 2019 году (7,63 миллиона), внутримозговые кровотечения составили 27,9% (3,41 миллиона), а субарахноидальное кровоизлияние составило 9,7%. При этом, в последние десятилетия имеется и общая тенденция увеличения числа выживших после инсульта, что связано с развитием специфической медикаментозной терапии и диагностики [2]. Тем не менее, проблема сохраняет свою актуальность, поэтому исследования в области этиологии и лечения остаются приоритетными, более того, появляется и необходимость верифицирования предикторов ишемического инсульта для своевременного купирования этого состояния. Именно в этих патофизиологических нишах

стоит рассмотреть элементарный статус организма, поскольку ранее уже сообщалось о том, что некоторые элементы могут оказывать как нейропротективное, так и нейротоксическое влияние на ЦНС [3].

Патогенетическая картина инсульта

Патогенез инсульта связан с множеством механизмов, опосредующих вовлечение различных систем. Ишемия приводит к снижению количества кислорода и, как следствие, к возникновению гипопоэнергетического состояния, которое непосредственно индуцирует гибель нейронов. Однако частично сохранённая перфузия из коллатеральных артерий обычно не даёт развиваться полноценному инфаркту, поскольку даже небольшой остаточный кровоток приводит к возникновению зоны ишемической пенумбры, то есть состояния паранекроза в дисфункциональных клетках. Именно в этой зоне развиваются процессы эксайтотоксичности, оксидантного и нитрозативного стресса [4]. Эксайтотоксичность опосредуется возбуждением ионотропной нейротрансмиссии NMDA и AMPA рецепторов, в ходе которой избыточный глутамат-индуцированный вну-

триклеточный кальций активирует ферменты, разрушающие цитозольные структуры [5]. Оксидативный и нитрозативный стресс также приводят к некрозу из-за образования промежуточных токсичных для клеток метаболитов кислорода и азота. В итоге, каким бы путём не шли нейроны в побеге от ишемии, если не была достигнута реперфузионная поддержка, заканчивается всё клеточной гибелью: апоптозом или некрозом. Тем не менее, для каждого описанного этапа патогенеза элементарный гомеостаз имеет свою точку приложения, поэтому необходимы исследования и анализ данной темы [6, 7].

В научной среде имеются данные, что элементный состав оказывает влияние на патофизиологические механизмы развития инсульта [8], дефицит элементарного компонента коррелирует с повышенным риском ишемических повреждений, однако точную интерпретацию зафиксированных изменений тяжело сформулировать ввиду противоречивых результатов исследований.

Эссенциальные элементы и электролиты при ишемии

Так, некоторые элементы (Zn, Se, Mg) являются кофакторами многих ферментативных систем. Например, Mg участвует в энергетическом обмене и, как составляющая простетической группы, без него не проходят антиоксидантные и противовоспалительные реакции. Более того, исследования на животных показали, что соединение MgSO₄ играет защитную роль в целостности гематоэнцефалического барьера и уменьшает отек после инсульта [9]. По данным метаанализа от 2012 года, наблюдалась небольшая статистически значимая обратная связь между потреблением магния и риском инсульта. Увеличение суточного потребления на 100 мг Mg / d было связано с 8% снижением риска общего инсульта [10]. Но, стоит отметить, что эта корреляция также ассоциирована с уменьшением распространённости СД и АГ у пациентов в когортном исследовании [11], чем и объясняется это влияние.

Рассмотрим теперь ионы калия, которые, как известно, при повышенном потреблении снижают частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных патологий, случаев сахарного диабета 2-го типа, гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и аритмий [12]. Метаанализ от исследования 2011 года показал, что дополнительное поступление 1,64 г (42 ммоль) калия в день снижает относительный риск инсульта на 21% [13]. Тем не менее, если сослаться на недавнее исследование 2016 года — оценку электролитного статуса у пациентов с ишемическим инсультом, проведенную методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), — результаты становятся более противоречивыми. В этом исследовании не было обнаружено статистически значимых изменений содержания калия и магния в сыворотке крови у больных с транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом [14]. В то же время, была зафиксирована отрицательная связь между тяжестью инсульта и содержанием в сыворотке ионов кальция и хлора, а вот натрий показал зависимость прямо пропорциональную, что также согласуется с прошлыми исследованиями [15].

Для интерпретативной точности следует использовать эти показатели как факторы прогнозирования, поскольку они статистически достоверно коррелируют с другими биохимическими маркерами церебрального

повреждения: С4, S100B (кальций-связывающих белок), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов); другие же маркеры будут повышены только в случае ишемического инсульта, но не при ТИА: С3а, NR2Ab [14, 16]. Использование этих данных как предикторов тяжести либо риска развития является перспективным направлением в диагностической методологии, потому что раннее выявление церебральной ишемии может существенно сократить степень последствий в виде смертности и тяжелых неврологических расстройств, приводящих к инвалидности.

Между тем, некоторые микроэлементы стоит рассматривать не только как биомаркеры. Многие из них имеют разнообразные специфические точки приложения в патогенезе инсульта. Так, например, некоторые ионы обладают нейротоксичными свойствами в больших дозировках (железо, медь, марганец, цинк, алюминий, мышьяк и кадмий), опосредуя реакции воспаления и оксидативного стресса [17]. А другие, наоборот, имеют цитопротективные свойства и способны компенсировать прооксидативные реакции, возникающие в ходе альтерации в головном мозге. Эти свойства металлов предлагалось применять для металло-таргетной терапии в качестве восстановления после перенесенных инсультов [18], из-за их способности регулировать метаболизм клетки с помощью антиоксидантных и прочих ферментных систем. В фокус последних исследований попали такие элементы: как I, Li, Mn, Cu, Co, B, V, Se, Zn, As, Pb, Ni и Sr. Среди них активной метаболической позицией выделяются Se и Zn, но им будет посвящена отдельная глава немного позже. Что же касается прочих элементов, их роль также достаточно велика: было продемонстрировано, что добавки Mn увеличивают секрецию инсулина, тем самым влияя на клеточную толерантность к глюкозе, что опосредованно связано с риском развития ишемии [19]; добавки ионов Li показали более интенсивное восстановление локомоторной активности после перенесённой ишемии [20]. Но куда важнее гормональная зависимость, ассоциированная с элементарным компонентом.

Гормональные изменения, ассоциированные с элементарным дисбалансом

За последние годы было получено множество данных о влиянии гомеостаза на возникновение ишемического инсульта, в частности, наличие эндокринных нарушений у пациентов с дисфункцией щитовидной железы, гипопифиза и надпочечников [6]. Изменение гормонального статуса приводит к корригированию патофизиологических процессов, так, например, недавние исследования показали, что у больных с ишемическим инсультом уровни ТТГ были более, чем в 3 раза ниже, чем в контрольной группе. При этом, уровни общего и свободного Т3 были увеличены на 48 и 18% от контрольных значений. Также более чем в 2 раза в сыворотке исследуемых пациентов был повышен уровень anti-TPO-Ab (антитела к тиреопероксидазе). В то же время, никакой статистической разницы в колебании общего и свободного Т4 и anti-TG-Ab (антитела к тиреоглобулину) обнаружено не было [7]. Стоит отметить, что в когорте исследуемых были исключены патологии эндокринного и нейродегенеративного характера, поэтому гормональный дисбаланс связан исключительно с эпизодом возникшего инсульта. Известно, что литий чаще ассоциирован с состоянием гипотиреоза, хотя и может провоцировать такие осложнения как тиреотоксикоз [21]. Роль йода в развитии патологий щито-

видной железа не является академической загадкой, но, примечательно, что такие металлы как стронций и ванадий также имели модулирующий эффект на продукцию тиреоидных гормонов [22, 23].

Микроэлементный профиль

Помимо этого, у пациентов с инсультом наблюдалось увеличение сывороточных уровней В, Сu, Li, Мn, Ni, Pb, Se, V и Zn и снижение концентрации Со и Fe. Эти результаты не противоречат более ранним работам, демонстрирующим повышенные уровни Сu, Мn, Ni и Pb. Так, например, общий уровень Сu в сыворотке был на 14% выше по сравнению с контрольными уровнями. Также зафиксировано, что, несмотря на повышение всего на 2%, уровень Сu у пациентов с ишемическим инсультом был значительно выше, чем в контроле [24]. Медь участвует в биосинтезе нейромедиаторов, обмене холестерина, созревании коллагена и гемоглобина, катализирует реакции переноса электронов в составе цитохром-оксидазы, поэтому колебание уровней меди само по себе вызывает гипоэнергетическую катастрофу для мозга. Плюс ко всему, соотношение Сu/Zn — хороший биомаркер окислительного стресса и воспаления в организме [25]. Однако медь в такой же степени является и нейротоксичной, обладая способностью влиять на олигомеризацию и конформационные изменения р-амилоида за счет образования поперечных сшивок [26]. В этом свойстве медь сходится с железом, молекула которого из-за переменной степени окисления способна выступать сильнейшим прооксидантным агентом, к тому же, метаболиты гемоглобина (ферритин и гемосидерин) тоже негативно сказываются на функциональности ЦНС. Так, дисбаланс железа участвует во вторичном повреждении нейронов при остром инсульте [27]. Тем не менее, полученные в 2016 году данные демонстрируют, что пациенты с ишемическим инсультом характеризуются пониженной концентрацией железа в сыворотке крови [7]. Таким же противоречивым по модальности металлом является кобальт: результаты исследований указывают на значительное снижение концентрации Со в сыворотке крови при инсульте. Хотя предыдущие работы показывали иную картину, где повышенные концентрации Со были зафиксированы у пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом [28]. Подобные несостыковки и наводят на мысль, что микроэлементы преимущественно нужно использовать как референс состояния только с другими биохимическими маркерами, чтобы интерпретировать значения отклонения от нормы диагностически, верно, в данном случае, с гормональными показателями, зависящими от элементного статуса и опосредующих патогенетическое влияние, как это обстоит с кобальтом и щитовидной железой.

Среди перенесших ишемический инсульт уровни Ni в сыворотке были выше [29], чем у здоровых людей (2,6 против 4,5 мкг / л). Также у этих пациентов наблюдалось повышение уровня свинца в крови на 32% [30]. Этиология накопления тяжелых металлов остаётся неизученной в полной мере, но, возможно, она связана с разрушением здоровых клеток в ходе инсульта, из депо которых в сыворотку и выходят металлы. Если это так, то этот критерий, постинфарктный подъем уровня тяжелых металлов, может быть использован для прогностической функции тяжести возникшего состояния. Но может ли как-то это отразиться на модуляции репаративных возможностей организма после ишемии? Например, обнаружилась связь между комплектом

С4 и концентрацией ионов бора в сыворотке и, скорее всего, это как-то связано с его регулирующим действием на воспалительный ответ. К тому же, бор способен регулировать синтез VEGF [31], что может сделать его терапевтической мишенью для восстановления утраченных неврологических функций после эпизода ишемического инсульта.

Транзиторная ишемическая атака и дисэлементоз

Обычно мы называем инсультом сосудистый некроз, в результате которого происходит деградация и лизис клеточного материала. И, понятное дело, что среди этого клеточного детрита может аккумулироваться концентрат металлов, ранее входивших в состав металлопротеиназ, а теперь находящихся в не связанном с органической матрицей виде. Но что, если ишемия так и не превратилась в инфаркт? Если вместо полноценного инсульта дело дошло только до транзиторной ишемической атаки? Необходимо оценить элементарный статус и в этом случае. В исследовании от 2015 года, проведенном нашими коллегами [14], сообщалось, что транзиторная ишемическая атак (ТИА) также приводит к изменению элементарного компонента, причём зафиксированные изменения были соотнесены с гормональными сбоями и половой принадлежностью. Результаты, следующие: ТИА у женщин были ассоциированы со снижением концентрации Сu в крови, у мужчин же были замечены повышенные уровни I, Li, Mn, Zn, Se, As, Pb, Ni, Sr в сыворотке. Помимо этого, у всей когорты исследуемых были обнаружены низкие концентрации Fe и повышенные уровни В и V. Параллельно оцененный общий антиоксидантный статус (TAS) показал корреляцию с показателями железа, тогда как С4-комплемента, кортизол и пролактин продемонстрировали отрицательную связь с содержанием Fe. Эти данные не противоречат предыдущим работам, оценивающим состояние компонента как фактора риска сердечно-сосудистых поражений [32]. Очевидно, это связано с ролью этих металлов в окислительно-восстановительных реакциях, проявляющихся с избыточной интенсивностью в период воспаления. Сообщалось, что подобные нарушения секреции пролактина могут быть связаны с постинсультной депрессией. Тем не менее, у пациенток с ТИА концентрация кортизола в крови также была почти в три раза выше, чем у контрольной группы. У мужчин же с транзиторной ишемической атакой не наблюдалось заметных изменений уровня кортизола. Также концентрация V в сыворотке показала связь с воспалительными маркерами С4, а также с VEGF и пролактином. Ванадий в этом случае повышается из-за его провоспалительных и цитотоксических эффектов [33, 34]. Сывороточные уровни антител к пептиду NR2 рецептора NMDA (NR2Ab) также представлялись возможной мишенью как прогностический фактор инсульта [35], поскольку непосредственно инсульт коррелирует с артериальной гипертензией ($p < 0,001$) и уровнями NR2Ab ($p < 0,01$), а уровни NR2Ab достоверно взаимосвязаны с содержанием ванадия в сыворотке [14]. Кроме того, в том же исследовании было продемонстрировано, что содержание уровней В в сыворотке достоверно взаимосвязано со значениями VEGF, а содержание Al в сыворотке напрямую коррелирует с концентрацией S100 ($p = 0,007$). Таким образом, можно констатировать влияние элементарного гомеостаза на патофизиологические механизмы развития инсульта и использовать их в качестве биомаркеров,

однако следует поднять и вопрос не только о прогностической функции элементарного статуса, но и о терапевтических возможностях.

Цинк, селен и синтетические аналоги

Мы не рассмотрели ещё атомы цинка и селена, и как раз-таки они являются главными капельмейстерами регуляции цитопротективных возможностей организма [3]. Селен является важным металлоидом, выполняющим множество функций благодаря своей структурной роли в различных селенопротеинах [36]. Представители семейства селен-содержащих ферментов глутатионпероксидазы (Gpx1, Gpx2, Gpx3, Gpx4 и Gpx6) и тиоредоксинредуктазы (Txnrd) играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза мозга; селенопротеин-S, который регулирует воспалительные цитокины, и селенопротеин-P, который служит индуктором гомеостаза, тоже имеют важное значение в биохимическом взаимодействии [37]. Эти селенопротеины отвечают за функцию и регуляцию гормонов щитовидной железы, регуляцию роста, развития и дифференциации, ингибирования неспецифического иммунного ответа, нейтрализации воспалительных, хемотаксических и фагоцитарных реакций [38]. Селен также принимает участие в детоксикации тяжелых металлов (ртути), тем самым снижая их нейротоксичность [39]. Ввиду сильного метаболического влияния дисфункция селенопротеинов связана с множеством патологий головного мозга, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, эпилепсию и другие расстройства. Исходя из этого, селен следует рассматривать в качестве потенциального нейрозащитного агента [3]. Связь между метаболизмом селена и инсультом определённно имеется, так, к примеру, было обнаружено, что уровни селена и других антиоксидантов в плазме ниже у пациентов с ишемическим инсультом [40]. Ещё было показано, что активность GPX обратно пропорциональна тяжести инсульта [41] и, кроме того, низкие уровни Se у мужчин были связаны с более высокой смертностью от инсульта [42, 43]. Но категоричность влияния селена была поставлена под вопрос, поскольку в недавнем метаанализе не наблюдалось значительной связи между селеном в плазме крови и инсультом [44]. А наши коллеги не так давно продемонстрировали отсутствие прямой связи между уровнем Se в волосах и частотой cerebrovasкулярных заболеваний у взрослого населения России ($r = -0,124$; $p = 0,267$). Однако рассмотренное в той же работе соотношение Se-Hg характеризовалось значительной отрицательной взаимосвязью с частотой cerebrovasкулярных заболеваний ($r = -0,312$; $p = 0,004$) у взрослого населения [3]. Тем не менее, последние данные показывают, что повышенный уровень селена в сыворотке крови у пациентов с острым ишемическим инсультом является характерным признаком, как и его корреляция в сыворотке с воспалительными маркерами (фрагмент комплемента C4).

Многочисленные точки приложения селена в физиологии позволяют использовать его как добавку для раннего восстановления неврологических функций после ишемического инсульта. Так, добавки Se снижают ишемическое реперфузионное повреждение головного мозга. Предварительная обработка Se привела к значительному снижению продукции ROS, вызванной ишемией-реперфузией, и экспрессии Hsp70, а также к повышению потенциала митохондриальной мембраны как в коре головного мозга, так и в гиппо-

кампе. Митохондриальные эффекты Se также включали улучшение митохондриальной дегидрогеназы, комплекса I и ингибирование активности антиоксидантного фермента (Gpx, SOD) [45]. Помимо этого, лечение Se снижает уровни воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN-), связанных с церебральной ишемией [46]. Экспериментальные исследования генетической модуляции глутатионпероксидазы продемонстрировали, что повышенная активность Gpx (сверхэкспрессия) ассоциирована с улучшением патогенетических механизмов, участвующих в патогенезе инсульта [47]. А исследование модуляции инсульта на мышах доказали, что сверхэкспрессия человеческой глутатионпероксидазы (hGPX1) значительно снижает активацию астроцитов и микроглии, а также воспалительную инфильтрацию. Соответственно, сверхэкспрессия hGPX1 у мышей с ишемическим реперфузионным повреждением головного мозга значительно снижает экспрессию MIP-1, MIP-1, MIP-2, IP-10, MCP-1, TNF- α , IL-6 и FasL в мозге [48].

Синтетические аналоги селен-содержащих Gpx (C13H9NOSe — эбселен) тоже показали хорошие антиоксидантные эффекты; Gpx опосредует действие определенных нейропротекторных агентов, следовательно, терапия этим агентом эффективно снижает повреждение нейронов и окислительную альтерацию ДНК, ведь глутатионпероксидаза является ингибитором липоксигеназ, NADPH-оксидазы, NO-синтаз, протеинкиназы C и H + / K + -АТФаз [49]. Лечение эбселеном также предотвращало нейротоксичность за счет уменьшения апоптоза (Bcl-2, Bax). Кроме того, лечение эбселеном через 24 часа после окклюзии средней мозговой артерии значительно предотвратило постишемическую потерю нейронов и глиоз в таламусе за счет снижения аутофагии, о чем свидетельствует снижение уровня LC3-II и Beclin-1 [50]. Другой возможный путь антиапоптотического действия Se может быть связан с ингибированием путей JNK (N-концевые киназы c-Jun) и AP-1 (activating protein-1), то есть непосредственным влиянием на транскрипторные механизмы ядра [51, 52]. В связи с этим, стоит внимательно рассмотреть кандидатуру добавок селена и его синтетических аналогов при лечении cerebrovasкулярных патологий ввиду их цитопротективных свойств.

Последним значимым элементом для анализа является цинк. Он уступает только железу в регуляции жизненно важных физиологических функций и необходим для поддержания функциональности иммунной системы и удовлетворения метаболических потребностей. Дефицит цинка приводит к серьезному повреждению защитной функции эндотелия и вызывает или усиливает опосредованный цитокинами воспалительный процесс [53], также известно, что низкая концентрация цинка приводит к подавлению притока Ca через рецептор глутамата, что способствует гибели нервных клеток в том числе.

В последние годы была рассмотрена роль цинка как фактора, способствующего патогенезу инсульта, и было отмечено, что у некоторых пациентов с острым ишемическим повреждением головного мозга наблюдается снижение уровня цинка в сыворотке крови [54]. Другие же исследования показали, что инсульты могут вызывать высвобождение избыточного цинка из нейронов, опосредуя тем самым эффект нейротоксичности [55, 56]. Также существует тесная связь между гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) и цинком. Хотя ГЭБ имеет большое значение для поддержания гомеостаза цинка в головном мозге, правильный баланс между цин-

ком в системном кровотоке и в головном мозге важен для нормальной функции ГЭБ. Нарушение содержания цинка влияет на микросреду мозга, что может привести к патологическому повреждению в виде инсультов, воспаления и отеков [57].

Выводы можно сделать следующие: если обнаружен воспроизводимый дефицит цинка, следует провести его контролируемое замещение. Однако огромное и временное накопление цинка во время церебральной ишемии в значительной степени вовлечено в повреждение головного мозга, способствуя апоптотической смерти нейронов, поэтому удаление цинка может быть средством уменьшения ишемического повреждения мозга [58]. Исходя из этого, уровни Zn можно использовать при скрининге и рутинных лабораторных тестах у пациентов, перенесших инсульт.

Заключение

В представленном обзоре авторы рассмотрели важнейшие микроэлементы в фокусе цереброваскулярных патологий и дали оценку их применения в диагностической и терапевтической практике. Так, например, элементный дисбаланс может нарушаться при ишемическом инсульте, а его коррекция должна стать неотъемлемой частью реабилитации. Избыток некото-

рых элементов способен форсировать повреждение нервной ткани ввиду прооксидантных и нейротоксических эффектов, это относится в основном к меди, цинку, никелю, свинцу и кальцию. Другие же микроэлементы отличаются цитопротективным влиянием: селен и магний, что можно в равной степени считать и прогностическим фактором тяжести, и терапевтической мишенью.

Патогенез инсульта во многом обусловлен ионной дисрегуляцией, поэтому пациентам с высоким риском ишемии следует назначать добавки органических либо неорганических соединений цитопротективной группы элементов в рамках курса реабилитации. Также повышение референтных значений таких элементов, как никель, литий, йод, свинец, цинк, стронций и марганец в сочетании с другими коррелятами иммунологической или метаболической природы можно использовать для оценки прогноза заболевания и уточнения фактора риска возникновения ишемического инсульта либо транзиторной ишемической атаки. Тем не менее, это отнюдь не исчерпывает тему, и последующие работы должны ещё сильнее актуализировать проблематику, представляя дополнительные данные, поскольку исследование элементного гомеостаза может существенно повлиять на течение таких патологий как инсульт.

Список литературы

1. Feigin V. L. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021; 20(10): 795–820.
2. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Revue Neurologique*. 2016; 172(1): 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.07.013>
3. Скальный А. В., Скальная М. Г., Клименко Л. Л., Мазилина А. Н., Тиньков А. А. Селен при ишемическом инсульте. *Selenium*. Springer. 2018: 211–230. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95390-8_11
4. Lo E. H., Moskowitz M. A., Jacobs T. P., Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005; 36(2): 189–192. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000153069.96296.f0>
5. Lai T. W., Zhang S., Wang Y. T. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. 2014; (115): 157–88. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>
6. Dimopoulou I., Kouyialis A., Orfanos, Armaganidis, Tzanela M., Thalassinou N., Tsagarakis S. Endocrine alterations in critically ill patients with stroke during the early recovery period. *Neurocritical Care*. 2005; 3(3): 224–229.
7. Скальный А. В., Клименко Л. Л., Турна А. А., Буданова М. Н., Баскалов И. С., Савостина М. С., Мазилина А. Н., Деев А. И., Скальная М. Г., Тиньков А. А. Сывороточные микроэлементы, взаимосвязанные с гормональным дисбалансом у мужчин при остром ишемическом инсульте. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017; (43): 142–147.
8. Gönüllü H., Karadaş S., Milanlioğlu A., Gönüllü E., Celal K., Demir H. Levels of serum trace elements in ischemic stroke patients. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013; 30(4): 301–304.
9. Shadman J., Sadeghian N., Moradi A., Bohlooli S., Panah H. Magnesium sulfate protects blood–brain barrier integrity and reduces brain edema after acute ischemic stroke in rats. *Metabolic Brain Disease*. 2019; 34(4): 1221–1229.
10. Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(2): 362–366.
11. Tehrani S.S., Khatami S.H., Saadat P., Sarfi M., Ahangar A.A., Daroie R., Firouzjahi A., Maniati M. Association of serum magnesium levels with risk factors, severity and prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020; 11(1): 83 p. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.1.83>
12. Gu D., He J., Wu X., Duan X., Whelton P. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2001; 19(7): 1325–1331.
13. D'Elia L., Barba G., Cappuccio F. P., Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; (57): 1210–9.
14. Клименко Л. Л., Скальный А. В., Тутна А. А., Буданова М. Н., Баскаков И. С., Савостина М. С., Мазилина А. Н., Деев А. И., Скальная М. Г., Тиньков А. А. Сывороточные электролиты, ассоциированные с нейрональным повреждением у пациентов с транзиторной ишемической атакой и инсультом. *Trace Elements and Electrolytes*. 2017; 34(1): 29–33.
15. Wannamethee G., Whincup P. H., Shaper A. G., Lever A. F. Serum sodium concentration and risk of stroke in middle-aged males. *Journal of Hypertension*. 1994; 12(8): 971–9.
16. Saenger A. K., Christenson R. H. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clinical Chemistry*. 2010; 56(1): 21–33. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133801>
17. Li Y. V., Zhang J. H. Metal ions in stroke pathophysiology. *Metal ion in stroke*. Springer. 2012: 1–12.
18. Mitra J., Vasquez V., Hegde P., Boldogh I., Mitra S., Kent T., Rao K., Hegde M. Revisiting metal toxicity in neurodegenerative diseases and stroke: therapeutic potential. *Neurological Research and Therapy*. 2014; 1(2).
19. Lee S., Jouihan H. A., Cooksey R. C., Jones D., Kim H. J., Winge D. R., McClain D. A. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion. *Endocrinology*. 2013; 154(3): 1029–1038. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1445>
20. Mohammadianinejad S. E., Majdinasab N., Sajedi S. A., Abdollahi F., Moqaddam M. M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clinical Neuropharmacology*. 2014; 37(3): 73–78. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000028>

21. Lazarus J. H. Lithium and thyroid. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 23(6): 723–733.
22. Mukherjee B., Patra B., Mahapatra S., Banerjee P., Tiwari A., Chatterjee M. Vanadium — an element of atypical biological significance. *Toxicology Letters*. 2004; 150(2): 135–143.
23. Kroes R., Den Tonkelaar E.M., Minderhoud A, Speijers G, Vonk-Visser D, Berkvens J.M, Van Esch G. J. Short-term toxicity of strontium chloride in rats. *Toxicology*. 1977; 7(1): 11–21.
24. Lai M., Wang D., Lin Z., Zhang Y. Small molecule copper and its relative metabolites in serum of cerebral ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25(1): 214–219.
25. Mirończuk A., Kapica-Topczewska K., Socha K., Soroczyńska J., Jamiółkowski J., Kulakowska A., Kochanowicz J. Selenium, Copper, Zinc Concentrations and Cu/Zn, Cu/Se Molar Ratios in the serum of patients with acute ischemic stroke in Northeastern Poland — a new insight into stroke pathophysiology. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2139 p. <https://doi.org/10.3390/nu13072139>
26. Дубинина Е. Е., Щедрина Л. В., Незнанов Н. Г., Залутская Н. М., Захарченко Д. В. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера. *Биомедицинская химия*. 2015; 61(1): 57–69.
27. Farina M., Avila D. S., da Rocha J., Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochemistry International*. 2013; 62(5): 575–594.
28. Kodali P., Chitta K. R., Figueroa J., Caruso J., Adeoye O., Detection of metals and metalloproteins in the plasma of stroke patients by mass spectrometry methods. *Metallomics*. 2012; 4(10): 1077–1087.
29. McNeely M.D., Sunderman F.W., Nechay M.W., Levine H. Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clinical Chemistry*. 1971; 17(11): 1123–1128.
30. Agarwal S., Zaman T., Tuzcu E. M., Kapadia S. R. Heavy metals and cardiovascular disease: results from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999–2006. *Angiology*. 2011; 62(5): 422–429.
31. Dzondo-Gadet M., Mayap-Nzietchueng R., Hess K., Nabet P., Belleville F., Dousset B. Action of boron at the molecular level. *Biological Trace Element Research*. 2002; 85(1): 23–33.
32. Cavusoglu E., Eng C., Chopra V., Ruwende C., Yanamadala S., Clark L. T., Marmur J. D. Usefulness of the serum complement component C4 as a predictor of stroke in patients with known or suspected coronary artery disease referred for coronary angiography. *The American Journal of Cardiology*. 2007; 100(2): 164–168.
33. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochimica Polonica*. 2002; 59(2): 195 p.
34. Zwolak I., Zaporowska H. Effects of zinc and selenium pretreatment on vanadium-induced cytotoxicity in vitro. *Trace Elements & Electrolytes*. 2010; 27(1): 20–28.
35. Weissman J. D., Khunteev G. A., Heath R., Dambinova S. A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011; 300(1–2): 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.023>
36. Hatfield D. L., Tsuji P. A., Carlson B. A., Gladyshev V. N. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends in Biochemical Sciences*. 2014; 39(3): 112–20. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.007>
37. Schweizer U., Bräuer A. U., Köhrle J., Nitsch R., Savaskan N. E. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Research Reviews*. 2004; 45(3): 164–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.03.004>
38. Oliveira C. S., Piccoli B. C., Aschner M., Rocha J. B. Chemical speciation of selenium and mercury as determinant of their neurotoxicity. *Neurotoxicity of metals*. Cham: Springer. 2017: 53–83.
39. Bräuer A. U., Savaskan N. E. Molecular actions of selenium in the brain: neuroprotective mechanisms of an essential trace element. *Reviews in the Neurosciences*. 2004; 15(1): 19–32. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2004.15.1.19>
40. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012; (8): 160–171. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.174>
41. Chang C. Y., Lai Y. C., Cheng T. J., Lau M. T., Hu M. L. Plasma levels of antioxidant vitamins, selenium, total sulfhydryl groups and oxidative products in ischemic-stroke patients as compared to matched controls in Taiwan. *Free Radical Research*. 1998; (281): 15–24. <https://doi.org/10.3109/10715769809097872>
42. Virtamo J., Valkeila E., Alfthan G., Punsar S., Huttunen J. K., Karvonen M. J. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *American Journal of Epidemiology*. 1985; 122(2): 276–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114099>
43. Zimmermann C., Winnefeld K., Streck S., Roskos M., Haberl R. L. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *European Neurology*. 2004; 51(3): 157–61. <https://doi.org/10.1159/000077662>
44. Zhang X., Liu C., Guo J., Song Y. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 70(2): 162–9. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.78>
45. Скальный А. В., Скальная М. Г., Никоноров А. А., Тиньков А. А. Антагонизм селена с ртутью и мышьяком: от химии к здоровью населения и демографии. *Selenium*. Springer. 2016: 401–12.
46. Dobrachinski F., da Silva M. H., Tassi C. L., de Carvalho N. R., Dias G. R., Golombieski R. M., da Silva Loreto É. L., da Rocha J. B., Figuera M. R., Soares F. A. Neuroprotective effect of diphenyl diselenide in a experimental stroke model: maintenance of redox system in mitochondria of brain regions. *Neurotoxicity Research*. 2014; 26(4): 317–30. <https://doi.org/10.1007/s12640-014-9463-2>
47. Brüning C. A., Prigol M., Luchese C., Jesse C. R., Duarte M. M., Roman S. S., Nogueira C. W. Protective effect of diphenyl diselenide on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury: involvement of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Neurochemical Research*. 2012; 37(10): 2249–58. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0853-7>
48. Parnham M., Sies H. Ebselen: prospective therapy for cerebral ischaemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2000; 9(3): 607–19. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.3.607>
49. Yoshizumi M., Kogame T., Suzuki Y., Fujita Y., Kyaw M., Kirima K., Ishizawa K., Tsuchiya K., Kagami S., Tamaki T. Ebselen attenuates oxidative stress-induced apoptosis via the inhibition of the c-Jun N-terminal kinase and activator protein-1 signalling pathway in PC12 cells. *British Journal of Pharmacology*. 2002; 136(7): 1023032. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704808>
50. Li P. A., Mehta S. L., Jing L. Selenoprotein H in neuronal cells. *Selenium*. 2015: 497–515. <https://doi.org/10.1039/9781782622215-00497>
51. Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B., Chan P. H., Inouye M., Mirochnitchenko O. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. *Molecular Brain Research*. 1998; 53(1): 333–8.
52. Ishibashi N., Prokopenko O., Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K. R., Mirochnitchenko O. Glutathione peroxidase inhibits cell death and glial activation following experimental stroke. *Molecular Brain Research*. 2002; 109(1): 34–44.
53. Munshi A., Babu S., Kaul S., Shafi G., Rajeshwar K., Alladi S. Depletion of serum zinc in ischemic stroke patients. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010; (32): 433–436.
54. Gonullu H., Karadas S., Milanlioglu A., Gonullu E., Kati C., Demir H. Levels of serum trace elements in ischemic stroke patients. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2013; 30(4).
55. Koh J. Y., Suh S. W., Gwag B. J., He Y. Y., Hsu C. Y., Choi D. W. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science*. 1996; 272(5264): 1013–1016. <https://doi.org/10.1126/science.272.5264.1013>
56. Clair J., Talwaker M., McClain R. J. Selective removal of zinc from cell media. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1995; (7): 143–150.

57. Qi Z., Liu K. J. The interaction of zinc and the blood-brain barrier under physiological and ischemic conditions. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019; (364): 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.12.018>
58. De Paula R. C.S., Aneni E. C., Costa A. P.R. et al. Low zinc levels is associated with increased inflammatory activity but not with atherosclerosis, arteriosclerosis or endothelial dysfunction among the very elderly. *BBA Clinical*. 2014; (2): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2014.07.002>

References

- Feigin V. L. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021; 20(10): 795–820.
- Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Revue Neurologique*. 2016; 172(1): 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.07.013>
- Skalny A. V., Skalnaya M. G., Klimenko L. L., Mazilina A. N., Tinkov A. A. Selen pri ishemičeskom insulte [Selenium in ischemic stroke]. *Selenium*. Springer. 2018: 211–230. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95390-8_11 (In Russ.).
- Lo E. H., Moskowitz M. A., Jacobs T. P., Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005; 36(2): 189–192. <https://doi.org/10.3390/molecules25235614>
- Lai T. W., Zhang S., Wang Y. T. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. 2014; (115): 157–88. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>
- Dimopoulou I., Kouyialis A., Orfanos, Armaganidis, Tzanela M., Thalassinou N., Tsagarakis S. Endocrine alterations in critically ill patients with stroke during the early recovery period. *Neurocritical Care*. 2005; 3(3): 224–229.
- 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. Syvoro-tochnye mikroelementy, vzaimosvyazannyye s gormonal'nyj disbalansom u muzhchin pri ostrom ishemičeskom insulte [Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017; (43): 142–147 (In Russ.).
- Gönüllü H., Karadaş S., Milanlioğlu A., Gönüllü E., Celal K., Demir H. Levels of serum trace elements in ischemic stroke patients. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013; 30(4): 301–304.
- Shadman J., Sadeghian N., Moradi A., Bohlooli S., Panah H. Magnesium sulfate protects blood–brain barrier integrity and reduces brain edema after acute ischemic stroke in rats. *Metabolic Brain Disease*. 2019; 34(4): 1221–1229.
- Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(2): 362–366.
- Tehrani S.S., Khatami S.H., Saadat P., Sarfi M., Ahangar A.A., Daroie R., Firouzjahi A., Maniati M. Association of serum magnesium levels with risk factors, severity and prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020; 11(1): 83 p. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.1.83>
- Gu D., He J., Wu X., Duan X., Whelton P. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Hypertension*. 2001; 19(7): 1325–1331.
- D'Elia L., Barba G., Cappuccio F. P., Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; (57): 1210–9.
- Klimenko L.L., Skal'nyj A.V., Tutna A. A., Budanova M. N., Baskakov I. S., Savostina M. S., Mazilina A. N., Deev A. I., Skal'naya M.G., Tin'kov A. A. Syvoro-tochnye elektrolity, associrovannyye s nejronal'nym povrezhdeniem u pacientov s tranzitornoj ishemičeskoj atakoj i insult'om [Serum electrolytes associated with neuronal damage in patients with transient ischaemic attack and stroke]. *Trace Elements and Electrolytes*. 2017; 34(1): 29–33 (In Russ.).
- Wannamethee G., Whincup P. H., Shaper A. G., Lever A. F. Serum sodium concentration and risk of stroke in middle-aged males. *Journal of Hypertension*. 1994; 12(8): 971–9.
- Saenger A. K., Christenson R. H. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clinical Chemistry*. 2010; 56(1): 21–33. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.133801>
- Li Y. V., Zhang J. H. Metal ions in stroke pathophysiology. Metal ion in stroke. *Springer*. 2012: 1–12.
- Mitra J., Vasquez V., Hegde P., Boldogh I., Mitra S., Kent T., Rao K., Hegde M. Revisiting metal toxicity in neurodegenerative diseases and stroke: therapeutic potential. *Neurological Research and Therapy*. 2014; 1(2).
- Lee S., Jouihan H. A., Cooksey R. C., Jones D., Kim H. J., Winge D. R., McClain D. A. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion. *Endocrinology*. 2013; 154(3): 1029–1038. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1445>
- Mohammadianinejad S. E., Majdinasab N., Sajedi S. A., Abdollahi F., Moqaddam M. M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clinical Neuropharmacology*. 2014; 37(3): 73–78. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000028>
- Lazarus J. H. Lithium and thyroid. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 23(6): 723–733.
- Mukherjee B., Patra B., Mahapatra S., Banerjee P., Tiwari A., Chatterjee M. Vanadium — an element of atypical biological significance. *Toxicology Letters*. 2004; 150(2): 135–143.
- Kroes R., Den Tonkelaar E.M., Minderhoud A, Speijers G, Vonk-Visser D, Berkvens J.M, Van Esch G. J. Short-term toxicity of strontium chloride in rats. *Toxicology*. 1977; 7(1): 11–21.
- Lai M., Wang D., Lin Z., Zhang Y. Small molecule copper and its relative metabolites in serum of cerebral ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25(1): 214–219.
- Miłośńczuk A., Kapica-Topczewska K., Socha K., Soroczyńska J., Jamiółkowski J., Kułakowska A., Kochanowicz J. Selenium, Copper, Zinc Concentrations and Cu/Zn, Cu/Se Molar Ratios in the serum of patients with acute ischemic stroke in Northeastern Poland — a new insight into stroke pathophysiology. *Nutrients*. 2021; 13(7): 2139 p. <https://doi.org/10.3390/nu13072139>
- Dubinina E. E., SHCHedrina L.V., Neznanov N. G., Zalutskaya N. M., Zaharchenko D. V. Okislitel'nyj stress i ego vliyanie na funkcional'nuyu aktivnost' kletok pri bolezni Al'cgejmerna [Oxidative stress and its effect on cells functional activity of Alzheimer's disease]. *Biomedical Chemistry*. 2015; 61(1): 57–69 (In Russ.).
- Farina M., Avila D. S., da Rocha J., Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochemistry International*. 2013; 62(5): 575–594.
- Kodali P., Chitta K. R., Figueroa J., Caruso J., Adeoye O., Detection of metals and metalloproteins in the plasma of stroke patients by mass spectrometry methods. *Metallomics*. 2012; 4(10): 1077–1087.
- McNeely M.D., Sunderman F.W., Nechay M.W., Levine H. Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clinical Chemistry*. 1971; 17(11): 1123–1128.
- Agarwal S., Zaman T., Tuzcu E. M., Kapadia S. R. Heavy metals and cardiovascular disease: results from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999–2006. *Angiology*. 2011; 62(5): 422–429.
- Dzondo-Gadet M., Mayap-Nzietchueng R., Hess K., Nabet P., Belleville F., Dousset B. Action of boron at the molecular level. *Biological Trace Element Research*. 2002; 85(1): 23–33.
- Cavusoglu E., Eng C., Chopra V., Ruwende C., Yanamadala S., Clark L. T., Marmur J. D. Usefulness of the serum complement component C4 as a predictor of stroke in patients with known or suspected coronary artery disease referred for coronary angiography. *The American Journal of Cardiology*. 2007; 100(2): 164–168.

33. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Biochemical and medical importance of vanadium compounds. *Acta Biochimica Polonica*. 2002; 59(2): 195 p.
34. Zwolak I., Zaporowska H. Effects of zinc and selenium pretreatment on vanadium-induced cytotoxicity in vitro. *Trace Elements & Electrolytes*. 2010; 27(1): 20–28.
35. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011; 300(1–2): 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.023>
36. Hatfield D.L., Tsuji P.A., Carlson B.A., Gladyshev V.N. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. *Trends in Biochemical Sciences*. 2014; 39(3): 112–20. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.007>
37. Schweizer U., Bräuer A.U., Köhrle J., Nitsch R., Savaskan N.E. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Research Reviews*. 2004; 45(3): 164–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.03.004>
38. Oliveira C.S., Piccoli B.C., Aschner M., Rocha J.B. Chemical speciation of selenium and mercury as determinant of their neurotoxicity. *Neurotoxicity of metals*. Cham: Springer. 2017: 53–83.
39. Bräuer A.U., Savaskan N.E. Molecular actions of selenium in the brain: neuroprotective mechanisms of an essential trace element. *Reviews in the Neurosciences*. 2004; 15(1): 19–32. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2004.15.1.19>
40. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012; (8): 160–171. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.174>
41. Chang C.Y., Lai Y.C., Cheng T.J., Lau M.T., Hu M.L. Plasma levels of antioxidant vitamins, selenium, total sulfhydryl groups and oxidative products in ischemic-stroke patients as compared to matched controls in Taiwan. *Free Radical Research*. 1998; (281): 15–24. <https://doi.org/10.3109/10715769809097872>
42. Virtamo J., Valkeila E., Alftan G., Punsar S., Huttunen J.K., Karvonen M.J. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. *American Journal of Epidemiology*. 1985; 122(2): 276–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114099>
43. Zimmermann C., Winnefeld K., Streck S., Roskos M., Haberl R.L. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk. *European Neurology*. 2004; 51(3): 157–61. <https://doi.org/10.1159/000077662>
44. Zhang X., Liu C., Guo J., Song Y. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 70(2): 162–9. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.78>
45. Skal'nyj A.V., Skal'naya M.G., Nikonorov A.A., Tin'kov A.A. Antagonizm selena s rtut'yu i mysh'yakom: ot himii k zdorov'yu naseleniya i demografii [Selenium antagonism with mercury and arsenic: from chemistry to public health and demographics]. Selenium. Springer. 2016: 401–12 (In Russ.).
46. Dobrachinski F., da Silva M.H., Tassi C.L., de Carvalho N.R., Dias G.R., Golombieski R.M., da Silva Loreto É.L., da Rocha J.B., Figuera M.R., Soares F.A. Neuroprotective effect of diphenyl diselenide in a experimental stroke model: maintenance of redox system in mitochondria of brain regions. *Neurotoxicity Research*. 2014; 26(4): 317–30. <https://doi.org/10.1007/s12640-014-9463-2>
47. Brüning C.A., Prigol M., Luchese C., Jesse C.R., Duarte M.M., Roman S.S., Nogueira C.W. Protective effect of diphenyl diselenide on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury: involvement of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Neurochemical Research*. 2012; 37(10): 2249–58. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0853-7>
48. Parnham M., Sies H. Ebselen: prospective therapy for cerebral ischaemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2000; 9(3): 607–19. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.3.607>
49. Yoshizumi M., Kogame T., Suzuki Y., Fujita Y., Kyaw M., Kirima K., Ishizawa K., Tsuchiya K., Kagami S., Tamaki T. Ebselen attenuates oxidative stress-induced apoptosis via the inhibition of the c-Jun N-terminal kinase and activator protein-1 signalling pathway in PC12 cells. *British Journal of Pharmacology*. 2002; 136(7): 1023032. <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0704808>
50. Li P.A., Mehta S.L., Jing L. Selenoprotein H in neuronal cells. Selenium. 2015: 497–515. <https://doi.org/10.1039/9781782622215-00497>
51. Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K., Perry B., Chan P.H., Inouye M., Mirochnitchenko O. Overexpression of human glutathione peroxidase protects transgenic mice against focal cerebral ischemia/reperfusion damage. *Molecular Brain Research*. 1998; 53(1): 333–8.
52. Ishibashi N., Prokopenko O., Weisbrot-Lefkowitz M., Reuhl K.R., Mirochnitchenko O. Glutathione peroxidase inhibits cell death and glial activation following experimental stroke. *Molecular Brain Research*. 2002; 109(1): 34–44.
53. Munshi A., Babu S., Kaul S., Shafi G., Rajeshwar K., Alladi S. Depletion of serum zinc in ischemic stroke patients. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010; (32): 433–436.
54. Gonullu H., Karadas S., Milanlioglu A., Gonullu E., Kati C., Demir H. Levels of serum trace elements in ischemic stroke patients. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2013; 30(4).
55. Koh J.Y., Suh S.W., Gwag B.J., He Y.Y., Hsu C.Y., Choi D.W. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science*. 1996; 272(5264): 1013–1016. <https://doi.org/10.1126/science.272.5264.1013>
56. Clair J., Talwaker M., McClain R.J. Selective removal of zinc from cell media. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1995; (7): 143–150.
57. Qi Z., Liu K.J. The interaction of zinc and the blood-brain-barrier under physiological and ischemic conditions. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019; (364): 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.12.018>
58. De Paula R.C.S., Aneni E.C., Costa A.P.R. et al. Low zinc levels is associated with increased inflammatory activity but not with atherosclerosis, arteriosclerosis or endothelial dysfunction among the very elderly. *BBA Clinical*. 2014; (2): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2014.07.002>

Информация об авторах:

Мазилина Аксана Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской элементологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов.

E-mail: gman65@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4785-2668>

Скальный Анатолий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской элементологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; заведующий лабораторией молекулярной диетологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России.

E-mail: skalnyy-av@rudn.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4185-6783>

Фесюн Анатолий Дмитриевич, доктор медицинских наук, и.о. директора, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России; доцент кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицины, Московский государственный университет пищевых производств.

E-mail: fad68@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Яковлев Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора по стратегическому развитию медицинской деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии

Минздрава России; доцент кафедры гигиены, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России.

E-mail: masdat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

Савко Сергей Алексеевич, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России.

E-mail: D.t.d.savko@gmail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9642-5377>

Намиот Евгения Дмитриевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России.

E-mail: enamiot@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3725-6360>

Вклад авторов:

Мазилина А. Н. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Скальный А. В., Фесюн А. Д. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Яковлев М. Ю. — проверка критически важного содержания, научная редакция текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Савко С. А., Намиот Е. Д. — выполнение текстовой части работы.

Information about the authors:

Aksana N. Mazilina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Elementology of the Medical, Peoples' Friendship University of Russia.

E-mail: gman65@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4785-2668>

Anatoliy V. Skalny, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Medical Elementology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; Head of the Laboratory of Molecular Dietetics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: skalnyy-av@rudn.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4185-6783>

Anatoliy D. Fesyun, Dr. Sci. (Med.), Acting Director, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation and Physical Methods of Treatment with Courses of Osteopathy and Palliative Medicine, Moscow State University of Food Production.

E-mail: fad68@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Maxim Yu. Yakovlev, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Strategic Development of Medical Activities, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; Associate Professor of the Department of Hygiene, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: masdat@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

Sergey A. Savko, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: D.t.d.savko@gmail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9642-5377>

Evgeniya D. Namiot, Student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

E-mail: enamiot@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3725-6360>

Contribution:

Mazilina A. N. — review of publications on the topic of the article, development of research design, analysis and interpretation of data, writing the text of the article; Skalny A. V. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Savko S. A., Fesyun A. D. — verification of critical content, approval of the article for publication; Yakovlev M. Yu. — verification of critical content, scientific revision of the text of the article, approval of the article for publication; Namiot E. D. — review of publications on the topic of the article, development of research design.

