

Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Бутин Е.В., Цыдыпова А.Э.

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

Резюме. В обзорной статье представлена актуальная информация о патогенетических особенностях гемостаза при ишемическом инсульте головного мозга на основе анализа научных статей, индексируемых в базах данных PubMed и Web of Science. Ишемический инсульт – это внезапная неврологическая недостаточность, обусловленная острой фокальной церебральной ишемией, приводящей к инфаркту головного мозга. В научных кругах значительно меньше освещена роль нарушений гемостаза в патогенезе ишемического инсульта, а также недостаточно изучены динамика нарушений и ранние признаки активации свертывающей системы крови, в том числе развитие геморрагической трансформации и вторичного вазоспазма.

Ключевые слова: ишемический инсульт, гемостаз, система свертывания крови, фактор XIII, вторичный вазоспазм, геморрагическая трансформация

Tsybikov N.N., Fefelova E.V., Butin E.V., Tsydypova A.E.

DISRUPTION OF HEMOSTASIS IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy”,
Ministry of Health of the Russian Federation, 39a Gorky St., Chita, 672000*

Abstract. This review article presents current information on the pathogenetic features of hemostasis in cerebral ischemic stroke based on the analysis of scientific articles indexed in PubMed and Web of Science databases. Ischemic stroke is a sudden neurological failure due to acute focal cerebral ischemia leading to cerebral infarction. The role of hemostasis disorders in the pathogenesis of ischemic stroke has been much less publicized in scientific circles, and the dynamics of disorders and early signs of activation of the blood coagulation system, including the development of hemorrhagic transformation and secondary vasospasm, have not been sufficiently studied.

Keywords: ischemic stroke, hemostasis, coagulation system, factor XIII, secondary vasospasm, hemorrhagic transformation

Ишемический инсульт – это патологическое состояние организма, представляющее собой один из этапов местного или генерализованного поражения сосудов при патологиях сердечно-сосудистой системы [1].

Актуальность проблемы связана с частотой ее развития, поскольку инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, при этом ишемический инсульт составляет более 85% в структуре всех случаев инсульта [2, 3]. Согласно классификации TOAST (Adams H.P. et al, 1993), выделяют 4 подтипа ишемического инсульта: криптогенный; атеротромботический, связанный с атеросклеротическим поражением артерий; кардиоэмболический, который возникает при мерцательной аритмии или инфаркте миокарда; лакунарный, связанный с повреждениями мозговых артерий [4, 5].

Частота встречаемости атеросклероза крупных артерий выше у мужчин, чем у женщин (48,6% против 19,4%, $p < 0,001$; 9,9% против 3,1%, $p < 0,05$, соответственно). Инсульт другой определенной этиологии чаще встречается у женщин, чем у мужчин (50,4% против 19,1%, $p < 0,001$) [6].

По данным А. Barakzie, A.J.G. Jansen, Н. Cate [et al.] за 2019 год [7], инсульт поражает 13,7 миллионов человек в год во всем мире, при этом летальным исходом завершается 5,5 миллионов случаев.

С 1990 по 2010 год количество случаев ишемического инсульта в индустриально развитых странах

снизилось приблизительно на 10%, а в средне- и низкодходных странах увеличилось на 10% [8].

Прежде всего патофизиология ишемического инсульта связана с критическим снижением или прекращением мозгового кровотока, что запускает каскад патогенетических реакций. В частности, повышение концентрации внутриклеточного кальция, высвобождение глутамата под действием деполяризации мембран, воспаление и образование свободных радикалов. В конечном итоге, это приводит к функциональному повреждению и апоптозу нейронов с образованием зоны «ишемической полутени» [9, 10].

В остром периоде ишемического инсульта выделяют изменения в системе гемостаза, характеризующиеся формированием признаков тромбинемии. Ключевым центральным звеном патогенеза ишемического инсульта является усиление коагуляционного потенциала с изменением реологических свойств крови. Гемореологическая и гемостатическая составляющие в различной степени присутствуют при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта [11].

Состояние системы гемостаза при инсультах оценивают по следующим показателям: АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, вязкость крови, протромбиновое время (ПТВ), содержание фибриногена, тромбиновое время (ТВ), гематокрит и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). В плазме крови измеряют количество не только растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), но и D-димеров [12].

Активация сосудисто-тромбоцитарного звена характерна в 70% случаев в ближайшие сутки, и до 50% на 5–8 сутки после перенесенного инсульта.

Синтез антитромбина III считается ключевым в поддержании антитромбогенной функции эндотелия. Растворимые комплексы фибрин-мономера и D-димер, являющиеся продуктами деградации фибриногена, считаются значимыми маркерами тромбофилии. Степень увеличения D-димера значительно возрастает в подостром периоде ишемического инсульта и непосредственно зависит от величины инфаркта мозга [13].

Лабораторные данные при ишемическом инсульте свидетельствуют о наличии персистирующей тромбинемии, увеличении концентрации в плазме крови растворимого фибрина и РФМК, клеточных маркеров диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС), снижении уровня физиологических антикоагулянтов [14].

Прогнозирование функционального исхода у больных с ишемическим инсультом является глобальной проблемой; продолжаются непрерывные исследования, направленные на поиск наилучшего метода диагностики. Ни один единый показатель исхода не может описать или предсказать все аспекты выздоровления и инвалидности после острого инсульта [15].

В лечении пациентов с ишемическим инсультом различают два основных направления: базисную и дифференцированную терапию. Базисная терапия направлена на нормализацию жизненно важных функций, таких как дыхание и кровообращение, на купирование судорожного синдрома и вегетативных нарушений, коррекцию гипергликемии и гипертермии, профилактику тромбоэмболических и инфекционных осложнений [16].

Дифференцированная терапия острого ишемического инсульта зависит от его патогенетического подтипа, локализации и объема очага поражения головного мозга и включает в себя реперфузию (медикаментозную и/или с помощью интервенционной реваскуляризации), нейропротекцию и вторичную профилактику (контроль АД, глюкозы и липидов крови, а также применение истинных антикоагулянтов) [17, 18].

Основой в диагностике ишемического инсульта является клиническая картина. Не менее важными в правильной диагностике заболевания являются компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга [19].

Помимо всего прочего, окклюзию кровеносных сосудов заднего отдела головного мозга часто сложнее диагностировать, чем окклюзию сосудов переднего отдела из-за неспецифичности сопутствующих симптомов, что может привести к значительным задержкам как на догоспитальном, так и на внутрибольничном этапе лечения [20].

Фактор XIII является про-гамма-трансплутаминазой, циркулируя в кровотоке в виде гетеротетрамера

(XIII-A2B2). Фактор представлен 2 субъединицами: XIII-B2 и 2 каталитических субъединицы (XIII-A2). Он стабилизирует фибрин, служит нормализатором репарации и индуктором коммуникации эндотелиальных клеток. Фактор образуется в печени (фибробластами), в моноцитах, макрофагах и мегакариоцитах, его период полужизни составляет 9–12 дней [21–24]. Около 10% этого фактора, циркулирующего в крови, обеспечивают полноценный гемостаз. Тромбы, образовавшиеся в присутствии фактора XIII, лизируются очень медленно, в связи с чем снижение его активности проявляется очень быстрым распадом кровяных сгустков. Между активностью фактора XIII, адгезией и агрегацией тромбоцитов существует однонаправленная зависимость. Снижение или повышение активности фактора XIII сопровождается аналогичной реакцией со стороны тромбоцитов [25–27].

Это единственный профермент, который катализирует синтез ковалентных связей, соединяющих между собой мономерные единицы молекулы фибрина, и тем самым завершает процесс свертывания крови. Активность фактора проявляется как *in vitro*, так и *in vivo*. Это позволяет использовать его как в качестве основного компонента различных кровоостанавливающих препаратов, так и в биологических исследованиях для более глубокого понимания механизмов свертывания крови [28–31].

Количество тромбина в головном мозге повышается как при геморрагическом, так и при ишемическом инсульте, в основном из-за протромбина или тромбина, поступающего после кровоизлияния в мозг, нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, в меньшей степени, из-за синтеза протромбина в мозге [32].

На сегодняшний день предложено несколько вариантов реперфузии, включая тромболитическую терапию и эндоваскулярную тромбэктомия. Несмотря на это весомое улучшение, эффект реперфузии и, как следствие, клинический исход после ишемического инсульта предсказать невозможно вследствие осложнений в виде вторичного вазоспазма [33]. Развитие сосудистого вазоспазма связано с влиянием вазоактивных веществ (в частности, катехоламинов, серотонина, простагландинов), нарушением соотношения простаглицлинов/тромбоксан А₂; торможением холинзависимой вазодилатации. Также вторичный вазоспазм развивается вследствие раскрытия Ca²⁺ каналов гладких миоцитов сосудистой стенки.

Сначала вазоспазм является вазоконстрикторной реакцией мышечного слоя артерий и артериол. В дальнейшем развиваются реакции ишемического каскада, сопровождающиеся внутриклеточным вбросом ионов кальция, начинают развиваться пролиферативные процессы эндотелия, что усугубляет ишемические и метаболические процессы тканей головного мозга [34].

Геморрагическая трансформация, как одно из главных осложнений ишемического инсульта, может возникнуть вследствие эндоваскулярного лечения, а также после повреждения гематоэнцефалического барьера [35, 36].

Имеются лишь ограниченные знания о вкладе факторов свертывания крови в острую фазу ишемического инсульта, клинических исходах, связанных с затруднением предсказания осложнений. Достаточно плохо изучен механизм устойчивости к тромболитическим препаратам у некоторых пациентов. Фокусирование внимания на XIII факторе может не только повысить эффективность фибринолитических препаратов, но и снизить устойчивость к лизису, тем самым открывая новые пути улучшения терапии пациентов с ишемическим инсультом.

Несмотря на огромное значение фактора XIII, относительно небольшое количество исследований детально описывают его влияние на состояние гемостаза при ишемическом инсульте. Таким образом, более глубокое изучение проблемы, связанной с нарушением гемостаза и системы свертывания крови при ишемическом инсульте, позволит предотвращать развитие осложнений, улучшить качество лечения и успешнее прогнозировать течение заболевания.

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Цыбиков Н.Н. – 20% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фефелова Е.В. – 10% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Бутин Е.В. – 60% (сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Цыдыпова А.Э. – 10% (сбор данных, техническое редактирование).

Соответствие научной специальности.

Статья соответствует научной специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Pawluk H., Woźniak A., Grzešk G. [et al.]. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. Dove Press journal: Clinical Interventions in Aging (15): 469–484. 2020 Mar 23. DOI:10.2147/CIA.S233909.
2. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. Neurology journal 97 (20): 6-16. 2021 Nov. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012781.
3. Barakzie A., Jansen A.J. G., Cate H. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis (7). 2023 May 26. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
4. Никишин В.О., Голохвастов С.Ю., Литвиненко И.В. и соавт. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста. Факторы риска, особенности этиопатогенеза. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020, приложение 3 (71). DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-68-71.
5. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. [et al.]. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. J Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2020; 91: 411–417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
6. Stadnik S.M., Saiko O.V. Neuron-Specific Enolase as a Marker of Lesion Cerebral Tissue in Patients with Ischemic Stroke. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research (31): 23808-23810. 2020 Oct 06. DOI: 10.26717/BJSTR.2020.31.005030.
7. Barakzie A., Jansen A.J.G., Cate H. [et al.]. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. Res Pract Thromb Haemost. 2023 May; 7(4). DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
8. Shash M.H., Abdelrazek R., Abdelgeleel N.M., [et al.]. Validity of neuron-specific enolase as a prognostic tool in acute ischemic stroke in adults at Suez Canal University Hospital. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery (2021) 57:30. DOI: 10.1186/s41983-021-00268-6.
9. Ornello R., Degan D., Tiseo C. [et al.]. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. Stroke, 2018, 49(4), 814–819. DOI:10.1161/strokeaha.117.020031.
10. Elatroush H., Ragab D., Mashhour K. [et al.]. Early prognostication of ischemic stroke using computed tomography perfusion and S100 beta level. Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care 10 (2): 122-133, Apr–Jun 2023. DOI: 10.4103/roaic.roaic_86_21.
11. Салова Е.А., Краснощекова Л.И., Точенов М.Ю. и соавт. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта с учетом его гетерогенности. Лечебное дело № 3. 2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810.
12. Donkel S.J., Benaddi B., Dippel D.W.J. [et al.]. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Jan 17, 2019. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
13. Коротаева М.В., Дягилева А.А., Гуляева И.Л. Современные представления о состоянии системы гемостаза при ишемическом инсульте. Материалы IX Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум».
14. O'Connell G.C., Smothers C.G., Gandhi S.A. Newly-identified blood biomarkers of neurological damage are correlated with infarct volume in patients with acute ischemic stroke. Journal of Clinical Neuroscience. (94): 107-113. Dec 2021. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.10.015.
15. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Бодыхов М.К. Лечение ишемического инсульта. Трудный пациент 5 (6–7), 2007.
16. Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Sandset E.C. [et al.]. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. The Lancet Neurology. 22 (5): 418-429, May 2023. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
17. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М. и соавт. Реперфузионная терапия ишемического

- инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2192.
18. Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 119 (8): 91–96. 2019. DOI: 10.17116/jnevro201911908291.
19. Hurford R., Sekhar A., Hughes T. [et al.]. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* 2020; 0:1–13. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002557.
20. Rennert R., Wali A., Steinberg J. [et al.]. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* (85): 4-8, July 2019. DOI: 10.1093/neuros/nyz042.
21. Muszbek L., Berezky Z., Bagoly Z. [et al.]. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thrombosis Research*, 2012, 129 (3), 382–387. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.040.
22. Muszbek L., Berezky Z., Bagoly Z. [et al.]. The Involvement of Blood Coagulation Factor XIII in Fibrinolysis and Thrombosis. 2008. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 6 (3), 190–205. DOI: 10.2174/187152508784871990.
23. Alshehri F.M., Whyte C.S., Mutch N.J. Factor XIII-A: An Indispensable “Factor” in Haemostasis and Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3055. DOI:10.3390/ijms22063055.
24. Li B., Zhang L., Yin Y. [et al.]. Lack of evidence for association between factor XIII-A Val34Leu polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis of 8,800 subjects. 2012. *Thrombosis Research*, 130 (4), 654–660. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.030.
25. Muszbek L., Berezky Z., Bagoly Z. [et al.]. Factor XIII and Atherothrombotic Diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36 (01), 018–033. 2010. DOI: 10.1055/s-0030-1248721.
26. Székely E.G., Czuriga-Kovács K.R., Berezky Z. [et al.]. Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients. *Scientific Reports*, 8 (1). 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-26025-z.
27. Zhang L., Zhang C., Luo Y. [et al.]. Predictive value of coagulation factor XIII on bleeding risk in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Jul; 10 (7): 7579-7586. DOI: 10.21037/apm-21-1174.
28. Wei L.K., Griffiths L.R., Kooi C.W., Irene L. Meta-Analysis of Factor V, Factor VII, Factor XII, and Factor XIII-A Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke. *Medicina*, 55 (4), 101. 2019. DOI: 10.3390/medicina55040101.
29. Stoll G., Kleinschnitz C., Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008 Nov 1. 112 (9): 3555–3562. DOI: 10.1182/blood-2008-04-144758.
30. Traub J., Weber M.S., Frey A. Differential Role of Factor XIII in Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2024 Mar; 12 (3): 497. DOI: 10.3390/biomedicines12030497.
31. Marta-Enguita J., Navarro-Oviedo M., Machado F.J.D.M. Role of factor XIII in ischemic stroke: a key molecule promoting thrombus stabilization and resistance to lysis. Vol. 22, I. 4, P1080-1093, Apr 2024. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.12.029.
32. Fenghui Y., Garton H. J. L., Hua Y. [et al.]. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke. 2020 Sep 29. DOI: 10.1007/s12975-020-00855-4.
33. Jesser J., Awounvo S., Vey J.A. [et al.]. Prediction and outcomes of cerebral vasospasm in ischemic stroke patients receiving anterior circulation endovascular stroke treatment. *Eur Stroke J.* 2023 Sep; 8(3): 684–691. DOI: 10.1177/23969873231177766.
34. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В., Елисеев Е.В. "Методы рациональной фармакокоррекции и профилактики вторичной ишемии и вазоспазма у больных с нарушениями мозгового кровообращения различного характера" *Трудный пациент*, 8 (6–7): 19–25, 2010.
35. Zubair A.S., Sheth K.N. Hemorrhagic Conversion of Acute Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr; 20 (3): 705–711. DOI: 10.1007/s13311-023-01377-1.
36. Silverman A., Kodali S., Sheth K. N. [et al.]. Hemodynamics and Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2020 Jul 17; 11: 728. DOI: 10.3389/

fneur.2020.00728.

References:

1. Pawluk H., Woźniak A., Grześ G. [et al.]. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Dove Press journal: Clinical Interventions in Aging* (15): 469–484. 2020 Mar 23. DOI:10.2147/CIA.S233909.
2. Saini V., Guada L., Yavagal D.R. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology journal* 97 (20): 6-16. 2021 Nov. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012781.
3. Barakzie A., Jansen A.J. G., Cate H. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (7). 2023 May 26. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
4. Nikishin V.O., Golokhvastov S.Yu., Litvinenko I.V. et al. Ischemic stroke in persons of young age. Risk factors, peculiarities of etiopathogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020, appendix 3 (71). DOI: 10.32863/1682-7392-2020-3-71-68-71.in Russian.
5. Boot E., Ekker M.S., Putaala J. [et al.]. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91: 411–417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
6. Stadnik S.M., Saiko O.V. Neuron-Specific Enolaza as a Marker of Lesion Cerebral Tissue in Patients with Ischemic Stroke. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* (31): 23808-23810. 2020 Oct 06. DOI: 10.26717/BJSTR.2020.31.005030.
7. Barakzie A., Jansen A.J.G., Cate H. [et al.]. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 May; 7(4). DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.
8. Shash M.H., Abdelrazek R., Abdelgeleel N.M., [et al.]. Validity of neuron-specific enolase as a prognostic tool in acute ischemic stroke in adults at Suez Canal University Hospital. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* (2021) 57:30. DOI: 10.1186/s41983-021-00268-6.
9. Ornello R., Degan D., Tiseo C. [et al.]. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*, 2018, 49(4), 814–819. DOI:10.1161/strokeaha.117.020031.
10. Elatroush H., Ragab D., Mashhour K. [et al.]. Early prognostication of ischemic stroke using computed tomography perfusion and S100 beta level. *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care* 10 (2): 122-133, Apr–Jun 2023. DOI: 10.4103/roaic.roaic_86_21.
11. Salova E.A., Krasnoshchekova L.I., Tochenov M.Yu. et al. State of hemostasis system in the acute period of ischemic stroke taking into account its heterogeneity. *Medical business* № 3. 2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810. in Russian.
12. Donkel S.J., Benaddi B., Dippel D.W.J. [et al.]. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Jan 17, 2019. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
13. Korotaeva M.V., Dyagileva A.A., Gulyaeva I.L. Modern ideas about the state of the hemostasis system in ischemic stroke. *Materials of IX International Student Scientific Conference “Student Scientific Forum”*. in Russian.
14. O'Connell G.C., Smothers C.G., Gandhi S.A. Newly-identified blood biomarkers of neurological damage are correlated with infarct volume in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. (94): 107-113. Dec 2021. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.10.015.
15. Skvortsova V.I., Shamalov N.A., Bodikhov M.K. Treatment of ischemic stroke. *Difficult patient* 5 (6-7), 2007. in Russian.
16. Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Sandset E.C. [et al.]. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 22 (5): 418-429, May 2023. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00519-1.
17. Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M. et al. Reperfusion therapy of ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2192. in Russian.
18. Fedin A.I., Badalyan K.R. Review of clinical recommendations for the treatment and prevention of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. S.S. Korsakov 119 (8): 91–96. 2019. DOI: 10.17116/jnevro201911908291. in Russian.
19. Hurford R., Sekhar A., Hughes T. [et al.]. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* 2020; 0:1–13. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002557.

20. Rennert R., Wali A., Steinberg J. [et al.]. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery* (85): 4-8, July 2019. DOI: 10.1093/neuros/nyz042.
21. Muszbek L., Berczky Z., Bagoly Z., [et al.]. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thrombosis Research*, 2012, 129 (3), 382–387. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.040.
22. Muszbek L., Berczky Z., Bagoly Z. [et al.]. The Involvement of Blood Coagulation Factor XIII in Fibrinolysis and Thrombosis. 2008. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 6 (3), 190–205. DOI: 10.2174/187152508784871990.
23. Alshehri F.M., Whyte C.S., Mutch N.J. Factor XIII-A: An Indispensable “Factor” in Haemostasis and Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3055. DOI:10.3390/ijms22063055.
24. Li B., Zhang L., Yin Y. [et al.]. Lack of evidence for association between factor XIII-A Val34Leu polymorphism and ischemic stroke: A meta-analysis of 8,800 subjects. 2012. *Thrombosis Research*, 130 (4), 654–660. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.030.
25. Muszbek L., Berczky Z. Bagoly Z. [et al.]. Factor XIII and Atherothrombotic Diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36 (01), 018–033. 2010. DOI: 10.1055/s-0030-1248721.
26. Székely E.G., Czuriga-Kovács K.R., Berczky Z., [et al.]. Low factor XIII levels after intravenous thrombolysis predict short-term mortality in ischemic stroke patients. *Scientific Reports*, 8 (1). 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-26025-z.
27. Zhang L., Zhang C., Luo Y. [et al.]. Predictive value of coagulation factor XIII on bleeding risk in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Jul; 10 (7): 7579-7586. DOI: 10.21037/apm-21-1174.
28. Wei L.K., Griffiths L.R., Kooi C.W., Irene L. Meta-Analysis of Factor V, Factor VII, Factor XII, and Factor XIII-A Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke. *Medicina*, 55 (4), 101. 2019. DOI: 10.3390/medicina55040101.
29. Stoll G., Kleinschnitz C., Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008 Nov 1. 112 (9): 3555–3562. DOI: 10.1182/blood-2008-04-144758.
30. Traub J., Weber M.S., Frey A. Differential Role of Factor XIII in Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. *Biomedicines*. 2024 Mar; 12 (3): 497. DOI: 10.3390/biomedicines12030497.
31. Marta-Enguita J., Navarro-Oviedo M., Machado F.J.D.M. Role of factor XIII in ischemic stroke: a key molecule promoting thrombus stabilization and resistance to lysis. Vol. 22, I. 4, P1080-1093, Apr 2024. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.12.029.
32. Fenghui Y., Garton H. J. L., Hua Y. [et al.]. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke. 2020 Sep 29. DOI: 10.1007/s12975-020-00855-4.
33. Jesser J., Awounvo S., Vey J.A. [et al.]. Prediction and outcomes of cerebral vasospasm in ischemic stroke patients receiving anterior circulation endovascular stroke treatment. *Eur Stroke J.* 2023 Sep; 8(3): 684–691. DOI: 10.1177/23969873231177766.
34. Rumyantseva S.A., Afanasyev V.V., Silina E.V., Eliseev E.V. “Methods of rational pharmacocorrection and prevention of secondary ischemia and vasospasm in patients with cerebral circulatory disorders of different nature” *Difficult Patient*, 8 (6–7): 19–25, 2010. in Russian.
35. Zubair A.S., Sheth K.N. Hemorrhagic Conversion of Acute Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2023 Apr; 20 (3): 705–711. DOI: 10.1007/s13311-023-01377-1.
36. Silverman A., Kodali S., Sheth K. N. [et al.]. Hemodynamics and Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2020 Jul 17; 11: 728. DOI: 10.3389/fneur.2020.00728.

Сведения об авторах

1. Цыбиков Намжил Нанзатович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии; e-mail: thybikov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>.

2. Фефелова Елена Викторовна, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии; e-mail: fefelova.elena@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

3. Бутин Евгений Васильевич, врач нейрохирург; e-mail: butin.z@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3161-1835>.

4. Цыдыпова Аяна Эрдэниевна, студентка 3 курса стоматологического факультета; e-mail: swelstorm@gmail.com.

Information about the authors:

1. Tsybikov N. N., MD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology; e-mail: thybikov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>.

2. Fefelova E.V., MD, Professor, Department of Pathophysiology; e-mail: fefelova.elena@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>.

3. Butin E.V., Neurosurgeon; e-mail: butin.z@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3161-1835>.

4. Tsydyпова A.E., 3rd year student; e-mail: swelstorm@gmail.com.

Информация.

Дата опубликования 29.11.2024.