

# ПАТОГЕНЕЗ ПОРУШЕНЬ ПРО- ТА АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ВЗАЄМВІДНОСИН ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

*С. С. Ткачук, Ю. В. Годованець, О. В. Ткачук, М. А. Повар, О. І. Денисенко*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:**  
гострі порушення  
мозкового кровообігу,  
гемокоагуляція,  
патогенез.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія 2022. Т.21, №1  
(79). С. 86-93.

DOI:10.24061/1727-4338.  
XXI.1.79.2022.16

E-mail:  
tkachuk.svitlana14@bsmu.  
edu.ua

**Мета роботи** – проаналізувати сучасні погляди на патогенез дисбалансу у системі гемокоагуляції при гострих порушеннях церебрального кровообігу та роль окремих факторів зсідання крові церебрального походження у механізмах ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку.

**Висновок.** Аналіз сучасних поглядів на стан гемокоагуляції при гострих розладах мозкового кровообігу засвідчує наявність як системних, так і церебральних порушень факторів гемостазу та їх взаємозалежність у механізмах ушкодження мозку.

**Key words:**  
bronchial asthma, children,  
exhaled breath condensate,  
type and activity of  
inflammation.

Clinical and experimental  
pathology 2022. Vol.21,  
№ 1 (79). P. 86-93.

**PATHOGENESIS OF THE DISTURBANCES OF PRO- AND ANTICOAGULATION  
INTERRELATIONS UNDER CONDITIONS OF ACUTE STROKE**

*S.S. Tkachuk, Yu. V. Hodovanets, O. V. Tkachuk, M. A. Povar, O. I. Denysenko*

**Objective** – to analyze the present-day views on pathogenesis of the impaired hemocoagulation at acute cerebral circulation disturbances and the role of separate factors of the bloodcoagulation of the cerebral origin in the mechanisms of ischemic-reperfusion stroke.

**Conclusions.** Analysis of the present views on the hemocoagulation state at acute disorders of the cerebral blood flow testifies to availability of both systemic and cerebral disturbances of hemostasis factors and their interdependence in the mechanisms of the brain damage.

## Вступ

Гострі порушення мозкового кровообігу є другою найбільш поширеною причиною смертності після ішемічної хвороби серця і третьою за частотою причиною інвалідизації після ішемічної хвороби серця та онкозахворювань [1-3]. Щорічно у світі реєструється близько 17 млн. хворих на мозкові інсульти, в Європі – 1,75 млн. [2, 4, 5]. Поширеність інсультів в Україні – одна з найбільших у Європі: 282,3 випадки на 100 тис. населення, або близько 100 тис. щорічно [6-8]. В усьому світі налічується близько 25,7 млн. людей, що пережили інсульт, а помирає щорічно 5,7 млн. [4, 5]. Така сумна статистика засвідчує про недосконалість засобів профілактики та терапії, що, у свою чергу, зумовлено недостатнім розумінням патогенезу цієї хвороби.

Ішемія мозку є потужним стимулом для спонтанної коагуляції, що призводить до дефіциту реперфузії та загибелі клітин мозку. Накопичено достатню кількість досліджень, що підтверджують роль порушення різних ланок зсідання крові в патогенезі ішемічних ушкоджень мозку [9, 10], однак наукові

надбання останніх років щодо цієї проблеми розрізнені і потребують систематизації.

## Мета роботи

Проаналізувати сучасні погляди на патогенез дисбалансу у системі гемокоагуляції при гострих порушеннях церебрального кровообігу та роль окремих факторів зсідання крові церебрального походження у механізмах ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку.

## Основна частина

Для кращого розуміння природи тих порушень при ішемії-реперфузії головного мозку, що призводять до дисбалансу механізмів гемокоагуляції, ми вважаємо за доцільне хоч би конспективно зупинитися на ранніх та відстрочених механізмах ішемічного ушкодження мозку.

На підставі аналізу часової послідовності розгортання молекулярних і біохімічних взаємозумовлених змін у мозку при його ішемії сформовано поняття про «ішемічний

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

(патобіохімічний) каскад». Пусковим його моментом є зниження церебрального кровоплину. Невідповідність між потребами в кисні і його надходженням в ішемізований мозок стає причиною порушення енергозабезпечення останнього внаслідок зниження швидкості мітохондріальних процесів аеробного окиснення і переходу енергопродукції на анаеробний гліколіз, який забезпечує лише короточасне підтримання метаболізму нейронів [11, 12], призводить до внутрішньоклітинного лактатацидозу та порушення структури білків нейролеми [13]. Це спричиняє втрату функціональної активності енергозалежних іонних насосів, зростання потоку іонів всередину нейронів, порушення іонних градієнтів, деполяризацію клітин і їх набряк. Ці події індукують виділення з пресинаптичних закінчень значної кількості збудливого медіатора глутамату і його накопичення в позаклітинному просторі, який після взаємодії зі своїми NMDA та AMPA рецепторами реалізує ефекти ексайтотоксичності, забезпечуючи надходження до клітини позаклітинного  $Ca^{2+}$  [13]. Перевантаження цитозолу кальцієм призводить до активації кальмодулін-залежних кіназ, ліпаз і ендонуклеаз, катаболізму, фрагментації ДНК і загибелі нейронів, а також сприяє активації NO-синтази і гіперпродукції оксиду азоту, який при надмірному накопиченні може перетворюватися на так звані активні форми азоту, основним з яких є пероксинітрит, що призводить до розвитку нітрозативного стресу [13, 14]. Пероксинітрит разом з активними формами кисню (АФК) індукує некроз нейронів (шляхом посилення ПОЛ, пошкодження ДНК і порушення утворення АТФ) і р53-залежні процеси апоптозу [15, 16].

Вільнорадикальні сполуки та  $Ca^{2+}$  активують також низку факторів транскрипції, які індукують експресію прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6 і TNF- $\alpha$ ) та хемокінів (IL-8 і MCP-1), молекул адгезії ендотеліальних клітин (селектину, ICAM-1 і VCAM-1) та інших прозапальних чинників [17, 18], що ініціює наступний етап каскаду – запалення. Значна роль у запальних процесах головного мозку, що виникають внаслідок ішемії, належить мікроглії, яка продукує численні прозапальні цитокіни, а також токсичні метаболіти та ферменти [19, 20].

Одним з основних етапів організації місцевої запальної реакції та вторинного ушкодження мозкової тканини при ішемії мозку є активація прозапальними цитокінами судинного ендотелю, у тому числі гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [21]. Порушення структури і функції ГЕБ, індуковані вільнорадикальним пошкодженням ендотеліальних клітин, поглиблюються активацією ендотелю прозапальними цитокінами та хемокінами, що призводить до деструктуризації щільних з'єднань ендотеліальних білків і деградації компонентів ГЕБ активованими матриксними металопротеїназами. Інфільтрація мозку клітинами запалення з системного кровотоку (нейтрофілами, пізніше – макрофагами і Т-клітинами) і ретракція астроцитарних відростків посилює деструктивні зміни ГЕБ [22, 23], що

сприяє посиленню обміну між мозком і системним кровообігом. Експериментальні дослідження патогенезу ішемічного ушкодження мозку встановили посилення експресії запальних цитокінів і хемокінів (IL-6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF), IL-1, моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) не лише у тканині мозку, але й на периферії, що призводить до системної запальної реакції та подальшого посиленого утворення АФК і спричиняє системні зміни, зокрема порушення гемокоагуляції та фібринолізу. Таке постішемичне пошкодження тканини мозку стає джерелом надходження у кров тканинного фактора та інших активних речовин, що мають прокоагулянтні властивості з подальшим зростанням коагулопатичного потенціалу крові та розвитку стійкої гіперкоагуляції на тлі недостатності механізмів протизгортання [25]. Виникає як локальна, так і генералізована гемостатична активація, яка поглиблюється пошкодженням тих структур мозку, що беруть участь у центральній регуляції гемостазу. Це призводить до змін у системі природних антикоагулянтів і фібринолізу.

Церебральна ішемія має тісний зв'язок з патологічним підвищенням активності тромбоцитів і взаємодією їх рецепторів зі своїми лігандами [26]. У приматів мічені тромбоцити при моделюванні оклюзії середньомозкової артерії (ОСМА) накопичуються в ішемізованих ділянках мозку під час реперфузії, утворюючи агрегати разом із фібрином та лейкоцитами. Запобіжне призначення антикоагулянтів та антиагрегантів суттєво зменшує це явище [27]. Сучасні експериментальні дослідження засвідчують провідну роль рецепторів тромбоцитів типу GPIIb/IIIa, GPIb і GPVI та участь каскаду внутрішнього згортання крові у патогенезі порушень гемокоагуляції при ішемії мозку в мишей [26].

Фармакологічна блокада рецептора тромбоцитів GPIIb/IIIa при ОСМА, або ж уведення мишам його антагоніста GPI 562 безпосередньо перед чи через 1 год. після ОСМА, призводить до зменшення накопичення тромбоцитів і фібрину, а також об'єму інфаркту мозку [28]. Цей ефект характеризується дозозалежністю. Подібний ефект мали антитіла проти GPIIb/IIIa – їх уведення призводило до зниження ендотеліальної адгезії лейкоцитів і тромбоцитів під час реперфузії після ОСМА [25]. Однак пригнічення агрегації тромбоцитів не повинно бути надмірним: її депресія до 30% була достатньою для повного відновлення прохідності судин після 3-годинної ОСМА, однак майже повне пригнічення агрегації тромбоцитів знову призводило до значних внутрішньомозкових крововиливів, а повне пригнічення ускладнюється кровотечами, внутрішньомозковими крововиливами і загибеллю тварин [29].

Адгезія тромбоцитів до місця пошкодження судин опосередковується рецепторним комплексом GPIIb-V-IX, який експресується виключно в тромбоцитах і мегакаріоцитах. Вирішальну роль GPIIb у розвитку інсульту продемонстровано при експериментальній

фокальній ішемії головного мозку. Повна блокада зв'язуючого сайту GPIIb на факторі фон Вільєбранда (VWF) у мишей до початку ОСМА зменшувала об'єм ішемічного ядра приблизно на 60%. Застосування анти-GPIIb Fab через 1 годину після ОСМА також було ефективним [30]. Ці спостереження демонструють вирішальну роль цього рецептора у патогенезі експериментальних інсультів.

Крім свого основного ліганду – VWF, GPIIb також зв'язує тромбін, високомолекулярний кініноген, фактор XII, Мас-1 (інтегрин  $\beta 2$ , що експресується в нейтрофілах і моноцитах [CD11b/CD18]) і Р-селектин [26, 31].

Показано, що миші з дефіцитом інтегрину лейкоцитів Мас-1, необхідного для залучення тромбоцитів у гемостаз, менш сприйнятливі до ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку через зниження рекрутингу нейтрофілів до ендотелію [32]. Встановлено, що взаємодія Мас-1-GPIIb може опосередковувати адгезію тромбоцитів та лейкоцитів, сприяючи запаленню в місцях тромбозу після церебральної ішемії. Крім того, GPIIb зв'язується з Р-селектином мозку. Уже через 1 годину після реперфузії підвищується поверхнева експресія Р-селектину на ендотеліальних клітинах і тромбоцитах, а інгібування Р-селектину покращує перебіг інсульту.

У сукупності ці факти означають, що GPIIb відіграє центральну роль як рецептор, що опосередковує комплексні взаємодії тромбоцити-тромбоцити, тромбоцити-ендотелій і тромбоцити-лейкоцити, що може мати вирішальне значення у збільшенні зони інфаркту після ОСМА.

Важлива роль у взаємодії тромбоцитів із судинною стінкою належить субендотеліальному колагену у місцях пошкодження ендотелію. Серед численних рецепторів колагену, що експресуються у тромбоцитах, вирішальне значення для клітинної активації та зупинки кровотечі має глікопротеїн VI (GPVI) [33]. Його експресія відбувається винятково у тромбоцитах і мегакаріоцитах. Він нековалентно зв'язується з  $\gamma$ -ланцюгом рецептора Fc (FcR), а далі цей комплекс передає сигнали через каскади фосфорилування тирозину, що призводять до мобілізації кальцію, активації GPIIb/IIIa, дегрануляції тромбоцитів та їх агрегації [34]. У свою чергу, пригнічення GPVI після пошкодження стінки артерії та колаген-індукованої тромбоемболії має суттєвий антитромботичний ефект [35].

Однак інші агоністи тромбоцитів сприяють утворенню тромбу. Серед них тромбін є найпотужнішим ініціатором адгезії тромбоцитів та утворення тромбу, достатнім для того, щоб запустити ці процеси незалежно від колагену [36].

Згідно з низкою наукових досліджень мішенню для профілактики інсульту та запобігання гіперкоагуляції при наявних порушеннях мозкового кровообігу є внутрішній шлях згортання крові.

Як відомо, існують два різні каскади ініціації тромбоутворення, що запускаються зовнішніми чи внутрішніми факторами, які потім мають спільний шлях, що призводить до утворення тромбіну

та, у подальшому, фібрину. Зовнішній шлях ініціюється при пошкодженні судини впливом субендотеліального тканинного фактора. Тканинний фактор активує VII фактор плазми. Внутрішній шлях коагуляції починається, коли XII фактор згортання (ФХІІ, фактор Хагемана) вступає в контакт із негативно зарядженими поверхнями (контактна активація) [26, 36].

На сьогодні експериментально доведено, що у патогенезі ішемічних інсультів переважне значення має система внутрішнього шляху коагуляції. Про це засвідчують дослідження, у яких продемонстровано, що у мишей дефіцит ФХІІ при церебральній ішемії відіграє захисну роль [37]. Через 24 години після ОСМА об'єми інфаркту у мишей із дефіцитом ФХІІ були на 50% меншими порівняно з мишами дикого типу, такі тварини мали значно менше неврологічних порушень. Подальша магнітно-резонансна томографія на 3-й та 7-й дні після ОСМА показала, що цей захисний ефект зберігався протягом тривалого часу. Відкладення фібрину в церебральному мікроциркуляторному руслі таких тварин було помітно меншим. Введення інгібітора ФХІІа D-Pro-Phe-Arg-хлорметилкетону мишам дикого типу так само забезпечувало захист від інсульту.

Роль внутрішнього шляху згортання крові у розвитку та перебігу інсультів підтверджується і тим, що миші з дефіцитом ФХІІ були так само захищені від експериментального інсульту, як і миші з дефіцитом ФХІІІ [37]. У людей із тяжким вродженим дефіцитом ФХІІ фактично відсутній ризик цереброваскулярних порушень, що вказує на релевантність результатів експериментальних досліджень для людської популяції [38].

Протягом останніх років накопичилися дані щодо локальної експресії протромбіну та тромбіну в центральній нервовій системі. Така екстрапечінкова експресія протромбіну, виявлена в нейронах та астроцитах, становить всього 1% від печінкової, однак їй належить важлива роль як у процесах дозрівання ЦНС, її нормального функціонування, так і в ішемічному пошкодженні мозку [39]. Протромбін, що продукується в печінці, вивільняється в плазму, де він циркулює в крові, поки не перетворюється на тромбін. У нормі тромбін печінкового походження у зв'язку з великими розмірами молекули не проникає через ГЕБ, однак у випадках підвищення проникності останнього тромбін надходить у мозок і у сумі з тромбіном церебрального походження, досягає там високих концентрацій [40]. Підвищення тромбіну та його попередника протромбіну продемонстровано в мозку щурів після фокальної ішемії [41, 42]. Церебральні ефекти тромбіну при ішемії мозку залежать від його концентрації: у низьких дозах він має нейропротекторний вплив, при високих – нейротоксичний [42-44]. Зокрема, внутрішньомозкова інфузія низької дози тромбіну активує ендогенні нейропротекторні механізми і підвищує толерантність до ішемії мозку, а при значному зростанні тромбін посилює набряк

і вторинне ураження після ішемії головного мозку та крововиливів [39, 45, 46]. Інстиляція тромбіну *in vitro* в наномолярних і мікромольних концентраціях індукує загибель клітин у культурі гіпокампа та в мотонейронах [47], а в межах пікомольних концентрацій захищає нейрони і астроцити гіпокампа при моделюванні фокальної ішемії чи клітинних інсультів шляхом гіпоглікемії, глюкозної депривації або дії АФК [41, 42, 44, 45]. Інгібітори тромбіну (PN-1, АТ III,  $\alpha_2$ -макроглобулін,  $\alpha_1$ -антитрипсин, С1-інгібітор і тромбомодулін), які також локально експресуються в головному мозку [39], володіють нейропротекцією.

Встановлено, що тромбін під час ішемії мозку діє декількома шляхами, включаючи пряму клітинну токсичність, порушення стану судин, посилення оксидативного стресу та запальної реакції [48, 49]. Дослідження на щурах показали, що тромбін збільшує генерацію мітохондріальних і цитозольних АФК, сприяє утворенню оксиду азоту і порушує щільні з'єднання ендотеліальних клітин мікросудин мозку [50]. У ранній фазі ішемії мозку тромбін, активуючи власний протеазоактивований рецептор 1 (PAR1), опосередковує ефекти активації NMDA-рецепторів, посилюючи ексайтотоксичність, а інгібування тромбіну або блокада його рецепторів пригнічує цей ефект і призводить до відновлення фізіологічного функціонування міжнейронної передачі сигналів [51]. Сукупність цих даних доводить, що високі рівні активності та концентрації тромбіну під час гострих стадій ішемічного інсульту сприяють порушенню стану нервової тканини та судинної системи мозку. Підвищене формування тромбіну є доведеним фактором ризику ішемічного інсульту [52].

Сукупна оцінка наведених фактів дає підстави констатувати, що гострі порушення мозкового кровообігу спричиняють дисбаланс як системних, так і церебральних факторів гемокоагуляції.

### Висновок

Аналіз сучасних поглядів на стан гемокоагуляції при гострих розладах мозкового кровообігу засвідчує наявність як системних, так і церебральних порушень факторів гемостазу та їх взаємозалежність у механізмах ушкодження мозку.

### Список літератури

- Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439-48. doi: 10.1161/circresaha.116.308413
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 11];137(12):e67-e492. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000558> doi: 10.1161/cir.0000000000000558
- Bahnasy WS, Ragab OAA, Elhassanien ME. Stroke onset to needle delay: Where these golden hours are lost? An Egyptian center experience. *eNeurologicalSci* [Internet]. 2019[cited 2022 Apr 23];14:68-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330381/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.ensci.2019.01.003
- Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):35-40. doi: 10.1111/ene.13409
- Waldman A, Rawal AR. Stroke Center Certification [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019[cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535392/>
- Мищенко ТС. Аналіз епідеміології цереброваскулярних хвороб в Україні. *Судинні захворювання головного мозку*. 2010;3:2-9.
- Зозуля ЮП, Мищенко ТС. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення. *Журнал Національної Академії медичних наук України*. 2011;17(1):19-25.
- Полішук МЄ, Щеглов ДВ, Гончарук ОМ, Мамонова МЮ, Конотопчик СВ. Сучасний стан та перспективи лікування інсультів в Україні. *Ендovasкулярна нейрохірургія*. 2017;4:14-22. doi: 10.26683/2304-9359-2017-4(22)-14-22
- Goldman S, Prior SM, Bembenek JP, Niewada M, Broniatowska E, Czlonkowska A, et al. Activation of blood coagulation and thrombin generation in acute ischemic stroke treated with rtPA. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(3):362-70. doi: 10.1007/s11239-017-1544-7
- Bembenek JP, Niewada M, Siudut J, Plens K, Czlonkowska A, Undas A. Fibrin clot characteristics in acute ischaemic stroke patients treated with thrombolysis: the impact on clinical outcome. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1440-7. doi: 10.1160/th16-12-0954
- Thibodeau A, Geng X, Previch LE, Ding Y. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain Circ*. 2016;2(2):61-6. doi: 10.4103/2394-8108.186256
- Cai L, Thibodeau A, Peng C, Ji X, Rastogi R, Xin R, et al. Combination therapy of normobaric oxygen with hypothermia or ethanol modulates pyruvate dehydrogenase complex in thromboembolic cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2016;94(8):749-58. doi: 10.1002/jnr.23740
- Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2017;38(7):1167-86. doi: 10.1007/s10072-017-2938-1
- Chen J, Li Z, Hatcher JT, Chen QH, Chen L, Wurster RD, et al. Deletion of TRPC6 Attenuates NMDA Receptor-Mediated Ca<sup>2+</sup> Entry and Ca<sup>2+</sup>-Induced Neurotoxicity Following Cerebral Ischemia and Oxygen-Glucose Deprivation. *Front Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 19];11:138. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368256/pdf/fnins-11-00138.pdf> doi: 10.3389/fnins.2017.00138
- Бойчук ТМ, Ткачук СС, Ніка ОМ. Модифікуючий вплив цукрового діабету на реакцію р53-залежних проапоптотичних механізмів гіпокампа шурів у динаміці ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку. *Патологія*. 2016;3:9-13. doi: 10.14739/2310-1237.2016.3.86935
- Бойчук ТМ, Ніка ОМ, Ткачук СС. Співвідношення р53-протеа Вел-2-антиапоптотичної активності в гіпокампі шурів з ішемічно-реперфузією головного мозку та експериментальним діабетом. *Фізіологічний журнал*. 2016;62(6):25-33. doi: 10.15407/fz62.06.025
- Supanc V, Biloglav Z, Kes VB, Demarin V. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):365-70. doi: 10.4103/0256-4947.83217
- Сохор НР, Шкробот СІ, Ясній ОР. Медіатори запалення у гострому підтипі різних підтипів ішемічного інсульту. *Буковинський медичний вісник*. 2013;17(1):126-9. doi: 10.24061/2413-0737.XVII.1.65.2013.31
- Iwasa K, Yamamoto S, Yagishita S, Maruyama K, Yoshikawa K. Excitotoxicity-induced prostaglandin D2 production induces sustained microglial activation and delayed neuronal death. *J Lipid Res*. 2017;58(4):649-55. doi: 10.1194/jlr.m070532
- Fan H, Wu PF, Zhang L, Hu ZL, Wang W, Guan XL, et al. Methionine sulfoxide reductase. A negatively controls microglia-mediated neuroinflammation via inhibiting ROS/MAPKs/NF-kappaB signaling pathways through a catalytic antioxidant

- function. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(10):832-47. doi: 10.1089/ars.2014.6022
21. Lakhan SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix Metalloproteinases and Blood-Brain Barrier Disruption in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol* [Internet]. 2013[cited 2022 Apr 19];4:32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615191/pdf/fneur-04-00032.pdf> doi: 10.3389/fneur.2013.00032
  22. Yilmaz AB, Gokhan S, Sener A, Erel O. Analysis of Neutrophil/Lymphocyte ratio and Thiol/Disulfide homeostasis parameters in patients admitted to the emergency department with ischemic stroke. *Pak J Med Sci*. 2018;34(6):1418-23. doi: 10.12669/pjms.346.16242
  23. Hermann DM, Kleinschnitz C, Gunzer M. Role of polymorphonuclear neutrophils in the reperfused ischemic brain: insights from cell-type-specific immunodepletion and fluorescence microscopy studies. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 19];11:1756286418798607. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144496/pdf/10.1177\\_1756286418798607.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144496/pdf/10.1177_1756286418798607.pdf) doi: 10.1177/1756286418798607
  24. Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, et al. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014;25(2):131-7. doi: 10.1515/jbcp-2013-0121
  25. Sfredel MD, Burada E, Cătălin B, Dinescu V, Târtea G, Iancău M, et al. Blood Coagulation Following an Acute Ischemic Stroke. *Curr Health Sci J*. 2018;44(2):118-21. doi: 10.12865/chsj.44.02.04
  26. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008;112(9):3555-62. doi: 10.1182/blood-2008-04-144758
  27. Sachs UJH, Nieswandt B. In vivo thrombus formation in murine models. *Circ Res*. 2007;100(7):979-91. doi: 10.1161/01.res.0000261936.85776.5f
  28. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275-85. doi: 10.1213/anc.0b013c31823a088c
  29. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(4):319-27.
  30. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, IIb/IIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation*. 2007;115(17):2323-30. doi: 10.1161/circulationaha.107.691279
  31. Mojzisch A, Brehm MA. The Manifold Cellular Functions of von Willebrand Factor. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 15];10(9):2351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466076/pdf/cells-10-02351.pdf> doi: 10.3390/cells10092351
  32. Ansari J, Gavins FNE. Biomedicines. Neutrophils and Platelets: Immune Soldiers Fighting Together in Stroke Pathophysiology. *Biomedicines* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 24];9(12):1945. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8698717/pdf/biomedicines-09-01945.pdf> doi: 10.3390/biomedicines9121945
  33. Xu RG, Gauer JS, Baker SR, Slater A, Martin EM, McPherson HR, et al. GPVI (Glycoprotein VI) Interaction With Fibrinogen Is Mediated by Avidity and the Fibrinogen  $\alpha$ C-Region. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(3):1092-1104. doi: 10.1161/atvbaha.120.315030
  34. Poulter NS, Pollitt AY, Owen DM, Gardiner EE, Andrews RK, Shimizu H, et al. Clustering of glycoprotein VI (GPVI) dimers upon adhesion to collagen as a mechanism to regulate GPVI signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):549-64. doi: 10.1111/jth.13613
  35. Loyau S, Dumont B, Ollivier V, Boulaftali Y, Feldman L, Ajzenberg N, et al. Platelet glycoprotein VI dimerization, an active process inducing receptor competence, is an indicator of platelet reactivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):778-85. doi: 10.1161/atvbaha.111.241067
  36. Navarro S, Stegner D, Nieswandt B, Heemskerk JWM, Kuijpers MJE. Temporal Roles of Platelet and Coagulation Pathways in Collagen- and Tissue Factor-Induced Thrombus Formation. *Int J Mol Sci*. 2022;23:358. 10.3390/ijms23010358
  37. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer H-U, Burfeind P, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med*. 2006;203(3):513-8 doi: 10.1084/jem.20052458
  38. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligsohn U. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):269-73. doi: 10.1160/th10-05-0307
  39. Krenzlin H, Lorenz V, Danckwardt S, Kempfski O, Alessandri B. The Importance of Thrombin in Cerebral Injury and Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016[cited 2022 Apr 12];17(1):E84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730327/pdf/ijms-17-00084.pdf> doi: 10.3390/ijms17010084
  40. Sokolova E, Reiser G. Prothrombin/thrombin and the thrombin receptors PAR-1 and PAR-4 in the brain: Localization, expression and participation in neurodegenerative diseases. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):576-81. doi: 10.1160/TH08-03-0131
  41. Bushi D, Stein ES, Golderman V, Feingold E, Gera O, Chapman J, et al. A Linear Temporal Increase in Thrombin Activity and Loss of Its Receptor in Mouse Brain following Ischemic Stroke. *Front Neurol* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 12];8:138. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385331/pdf/fneur-08-00138.pdf> doi: 10.3389/fneur.2017.00138
  42. Bushi D, Ben Shimon M, Shavit Stein E, Chapman J, Maggio N, Tanne D. Increased thrombin activity following reperfusion after ischemic stroke alters synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurochem*. 2015;135(6):1140-8. doi: 10.1111/jnc.13372
  43. Striggow F, Riek M, Breder J, Henrich-Noack P, Reymann KG, Reiser G. The protease thrombin is an endogenous mediator of hippocampal neuroprotection against ischemia at low concentrations but causes degeneration at high concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(5):2264-9. doi: 10.1073/pnas.040552897
  44. Bao X, Hua Y, Keep RF, Xi G. Thrombin-induced tolerance against oxygen-glucose deprivation in astrocytes: role of protease-activated receptor-1. *Cond Med*. 2018;1(2):57-63.
  45. Mirante O, Price M, Puentes W, Castillo X, Benakis C, Thevenet J, et al. Endogenous protease nexin-1 protects against cerebral ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):16719-31. doi: 10.3390/ijms140816719
  46. Krämer TJ, Sakas W, Jussen D, Krenzlin H, Kempfski O, Alessandri B. Thrombin contributes to the injury development and neurological deficit after acute subdural hemorrhage in rats only in collaboration with additional blood-derived factors. *BMC Neurosci* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 21];19(1):81. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307215/pdf/12868\\_2018\\_Article\\_481.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307215/pdf/12868_2018_Article_481.pdf) doi: 10.1186/s12868-018-0481-5
  47. Wu X, Zhang W, Li JY, Chai BX, Peng J, Wang H, et al. Induction of apoptosis by thrombin in the cultured neurons of dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):279-85. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01641.x
  48. Pleșcu AM, Mihailă RG. The role of thrombin in central nervous system activity and stroke. *Clujul Med*. 2018;91(4):368-71. doi: 10.15386/cjmed-973

49. Chen B. Thrombin in Ischemic Stroke Targeting. In: Lapchak PA, Zhang JH, editors. *Translational Stroke Research: From Target Selection to Clinical Trials*. New York: Springer; 2012, p. 189-204.
50. Brailoiu E, Shipy MM, Yan G, Abood ME, Brailoiu GC. Mechanisms of modulation of brain microvascular endothelial cells function by thrombin. *Brain Res*. 2017;1657:167-75. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.011
51. Stein ES, Itsekson-Hayosh Z, Aronovich A, Reisner Y, Bushi D, Pick CG, et al. Thrombin induces ischemic LTP (iLTP): implications for synaptic plasticity in the acute phase of ischemic stroke. *Sci Rep [Internet]*. 2015[cited 2022 Apr 21];5:7912. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300504/pdf/srep07912.pdf> doi: 10.1038/srep07912
52. Olson NC, Butenas S, Lange LA, Lange EM, Cushman M, Jenny NS, et al. Coagulation factor XII genetic variation, ex vivo thrombin generation, and stroke risk in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1867-77. doi: 10.1111/jth.13111
- References**
1. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439-48. doi: 10.1161/circresaha.116.308413
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation [Internet]*. 2018[cited 2022 Apr 11];137(12):e67-e492. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000558> doi: 10.1161/cir.0000000000000558
3. Bahnasy WS, Ragab OAA, Elhassanien ME. Stroke onset to needle delay: Where these golden hours are lost? An Egyptian center experience. *eNeurologicalSci [Internet]*. 2019[cited 2022 Apr 23];14:68-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330381/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.ensci.2019.01.003
4. Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):35-40. doi: 10.1111/enc.13409
5. Waldman A, Rawal AR. Stroke Center Certification [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019[cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535392/>
6. Mischenko TS. Analiz epidemiologii tserebrovaskuliarnykh khvorob v Ukraini [Analysis of the epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine]. *Studynni zakhvoriuvannia holovnoho mozku*. 2010;3:2-9. (in Ukrainian)
7. Zozulia YuP, Mischenko TS. Problemy sudynno-tserebral'noi patolohii ta shliakhy yikh vyryshennia [Problems of vascular and cerebral pathology and ways to solve them]. *Zhurnal Hatsional'noi Akademii medychnykh nauk Ukrainy*. 2011;17(1):19-25. (in Ukrainian)
8. Polishchuk ME, Shcheglov DV, Goncharuk OM, Mamonova MYu, Konotopchuk SV. Suchasnyi stan ta perspektyvy likuvannia insul'tiv v Ukraini [Current status and prospects stroke treatment in Ukraine]. *Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія*. 2017;4:14-22. doi: 10.26683/2304-9359-2017-4(22)-14-22 (in Ukrainian)
9. Goldman S, Prior SM, Bembek JP, Niewada M, Broniatowska E, Czlonkowska A, et al. Activation of blood coagulation and thrombin generation in acute ischemic stroke treated with rTPA. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(3):362-70. doi: 10.1007/s11239-017-1544-7
10. Bembek JP, Niewada M, Siudut J, Plens K, Czlonkowska A, Undas A. Fibrin clot characteristics in acute ischaemic stroke patients treated with thrombolysis: the impact on clinical outcome. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1440-7. doi: 10.1160/th16-12-0954
11. Thibodeau A, Geng X, Previch LE, Ding Y. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain Circ*. 2016;2(2):61-6. doi: 10.4103/2394-8108.186256
12. Cai L, Thibodeau A, Peng C, Ji X, Rastogi R, Xin R, et al. Combination therapy of normobaric oxygen with hypothermia or ethanol modulates pyruvate dehydrogenase complex in thromboembolic cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2016;94(8):749-58. doi: 10.1002/jnr.23740
13. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2017;38(7):1167-86. doi: 10.1007/s10072-017-2938-1
14. Chen J, Li Z, Hatcher JT, Chen QH, Chen L, Wurster RD, et al. Deletion of TRPC6 Attenuates NMDA Receptor-Mediated Ca<sup>2+</sup> Entry and Ca<sup>2+</sup>-Induced Neurotoxicity Following Cerebral Ischemia and Oxygen-Glucose Deprivation. *Front Neurosci [Internet]*. 2017[cited 2022 Apr 19];11:138. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368256/pdf/fnins-11-00138.pdf> doi: 10.3389/fnins.2017.00138
15. Boychuk TM, Tkachuk SS, Nika OM. Modyfikuiuchy vplyv tsukrovoho diabetu na reaktsiu r53-zaleznykh proapoptychnykh mekhanizmiv hipokampa schuriv u dynamisi ishemichno-reperfuziinoho poshkodzhennia holovnoho mozku [The modifying effect of diabetes mellitus on the reaction of p53-dependent proapoptotic mechanisms of hippocampus of rats in dynamic of ischemic-reperfusion damage of brain]. *Pathologia*. 2016;3:9-13. doi: 10.14739/2310-1237.2016.3.86935 (in Ukrainian)
16. Boychuk TM, Nika OM, Tkachuk SS. Spivvidnoshennia r53-prota Bcl-2-antyapoptychnoi aktyvnosti v hipokampi schuriv z ishemiiu-reperfuziuiu holovnoho mozku ta eksperymental'nym diabetom [The ratio of p53-proapoptotic and Bcl-2 antiapoptotic activity in the hippocampus of rats with brain ischemia-reperfusion and experimental diabetes]. *Fiziologichni Zhurnal*. 2016;62(6):25-33. doi: 10.15407/fz6.06.025 (in Ukrainian)
17. Supanc V, Biloglav Z, Kes VB, Demarin V. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):365-70. doi: 10.4103/0256-4947.83217
18. Sokhor NR, Shkrobot SI, Yasnii OR. Mediatory zapalennia u hostromu pidtypi riznykh pidtypiv ishemichnoho insul'tu [Inflammatory mediators during the acute period of different subtypes of ischemic stroke]. *Bukovinian Medical Herald*. 2013;17(1):126-9. doi: 10.24061/2413-0737.XVII.1.65.2013.31 (in Ukrainian)
19. Iwasa K, Yamamoto S, Yagishita S, Maruyama K, Yoshikawa K. Excitotoxicity-induced prostaglandin D2 production induces sustained microglial activation and delayed neuronal death. *J Lipid Res*. 2017;58(4):649-55. doi: 10.1194/jlr.m070532
20. Fan H, Wu PF, Zhang L, Hu ZL, Wang W, Guan XL, et al. Methionine sulfoxide reductase. A negatively controls microglia-mediated neuroinflammation via inhibiting ROS/MAPKs/NF-kappaB signaling pathways through a catalytic antioxidant function. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(10):832-47. doi: 10.1089/ars.2014.6022
21. Laxhan SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix Metalloproteinases and Blood-Brain Barrier Disruption in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol [Internet]*. 2013[cited 2022 Apr 19];4:32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615191/pdf/fneur-04-00032.pdf> doi: 10.3389/fneur.2013.00032
22. Yilmaz AB, Gokhan S, Sener A, Erel O. Analysis of Neutrophil/Lymphocyte ratio and Thiol/Disulfide homeostasis parameters in patients admitted to the emergency department with ischemic stroke. *Pak J Med Sci*. 2018;34(6):1418-23. doi: 10.12669/pjms.346.16242
23. Hermann DM, Kleinschnitz C, Gunzer M. Role of polymorphonuclear neutrophils in the reperfused ischemic brain: insights from cell-type-specific immunodepletion and fluorescence microscopy studies. *Ther Adv Neurol Disord [Internet]*. 2018[cited 2022 Apr 19];11:1756286418798607. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144496/pdf/10.1177\\_1756286418798607.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144496/pdf/10.1177_1756286418798607.pdf) doi: 10.1177/1756286418798607

24. Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, et al. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014;25(2):131-7. doi: 10.1515/jbcpp-2013-0121
25. Sfredel MD, Burada E, Cătălin B, Dinescu V, Târtea G, Iancău M, et al. Blood Coagulation Following an Acute Ischemic Stroke. *Curr Health Sci J*. 2018;44(2):118-21. doi: 10.12865/chsj.44.02.04
26. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008;112(9):3555-62. doi: 10.1182/blood-2008-04-144758
27. Sachs UJH, Nieswandt B. In vivo thrombus formation in murine models. *Circ Res*. 2007;100(7):979-91. doi: 10.1161/01.res.0000261936.85776.5f
28. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*. 2012;114(2):275-85. doi: 10.1213/ane.0b013e31823a088c
29. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(4):319-27.
30. Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding. *Circulation*. 2007;115(17):2323-30. doi: 10.1161/circulationaha.107.691279
31. Mojzisch A, Brehm MA. The Manifold Cellular Functions of von Willebrand Factor. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 15];10(9):2351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466076/pdf/cells-10-02351.pdf> doi: 10.3390/cells10092351
32. Ansari J, Gavins FNE. Biomedicines. Neutrophils and Platelets: Immune Soldiers Fighting Together in Stroke Pathophysiology. *Biomedicines* [Internet]. 2021[cited 2022 Apr 24];9(12):1945. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8698717/pdf/biomedicines-09-01945.pdf> doi: 10.3390/biomedicines9121945
33. Xu RG, Gauer JS, Baker SR, Slater A, Martin EM, McPherson HR, et al. GPVI (Glycoprotein VI) Interaction With Fibrinogen Is Mediated by Avidity and the Fibrinogen  $\alpha$ C-Region. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(3):1092-1104. doi: 10.1161/atvbaha.120.315030
34. Poulter NS, Pollitt AY, Owen DM, Gardiner EE, Andrews RK, Shimizu H, et al. Clustering of glycoprotein VI (GPVI) dimers upon adhesion to collagen as a mechanism to regulate GPVI signaling in platelets. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):549-64. doi: 10.1111/jth.13613
35. Loyau S, Dumont B, Ollivier V, Boulaftali Y, Feldman L, Ajzenberg N, et al. Platelet glycoprotein VI dimerization, an active process inducing receptor competence, is an indicator of platelet reactivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):778-85. doi: 10.1161/atvbaha.111.241067
36. Navarro S, Stegner D, Nieswandt B, Heemskerk JWM, Kuijpers MJE. Temporal Roles of Platelet and Coagulation Pathways in Collagen- and Tissue Factor-Induced Thrombus Formation. *Int J Mol Sci*. 2022;23:358. 10.3390/ijms23010358
37. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer H-U, Burfeind P, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med*. 2006;203(3):513-8 doi: 10.1084/jem.20052458
38. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligsohn U. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):269-73. doi: 10.1160/th10-05-0307
39. Krenzlín H, Lorenz V, Danckwardt S, Kempfski O, Alessandri B. The Importance of Thrombin in Cerebral Injury and Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016[cited 2022 Apr 12];17(1):E84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730327/pdf/ijms-17-00084.pdf> doi: 10.3390/ijms17010084
40. Sokolova E, Reiser G. Prothrombin/thrombin and the thrombin receptors PAR-1 and PAR-4 in the brain: Localization, expression and participation in neurodegenerative diseases. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):576-81. doi: 10.1160/TH08-03-0131
41. Bushi D, Stein ES, Golderman V, Feingold E, Gera O, Chapman J, et al. A Linear Temporal Increase in Thrombin Activity and Loss of Its Receptor in Mouse Brain following Ischemic Stroke. *Front Neurol* [Internet]. 2017[cited 2022 Apr 12];8:138. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385331/pdf/fneur-08-00138.pdf> doi: 10.3389/fneur.2017.00138
42. Bushi D, Ben Shimon M, Shavit Stein E, Chapman J, Maggio N, Tanne D. Increased thrombin activity following reperfusion after ischemic stroke alters synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurochem*. 2015;135(6):1140-8. doi: 10.1111/jnc.13372
43. Striggow F, Riek M, Breder J, Ilenrich-Noack P, Reymann KG, Reiser G. The protease thrombin is an endogenous mediator of hippocampal neuroprotection against ischemia at low concentrations but causes degeneration at high concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(5):2264-9. doi: 10.1073/pnas.040552897
44. Bao X, Hua Y, Keep RF, Xi G. Thrombin-induced tolerance against oxygen-glucose deprivation in astrocytes: role of protease-activated receptor-1. *Cond Med*. 2018;1(2):57-63.
45. Mirante O, Price M, Puentes W, Castillo X, Benakis C, Thevenet J, et al. Endogenous protease nexin-1 protects against cerebral ischemia. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):16719-31. doi: 10.3390/ijms140816719
46. Krämer TJ, Sakas W, Jussen D, Krenzlín H, Kempfski O, Alessandri B. Thrombin contributes to the injury development and neurological deficit after acute subdural hemorrhage in rats only in collaboration with additional blood-derived factors. *BMC Neurosci* [Internet]. 2018[cited 2022 Apr 21];19(1):81. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307215/pdf/12868\\_2018\\_Article\\_481.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307215/pdf/12868_2018_Article_481.pdf) doi: 10.1186/s12868-018-0481-5
47. Wu X, Zhang W, Li JY, Chai BX, Peng J, Wang H, et al. Induction of apoptosis by thrombin in the cultured neurons of dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):279-85. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01641.x
48. Pleşeru AM, Mihailă RG. The role of thrombin in central nervous system activity and stroke. *Clujul Med*. 2018;91(4):368-71. doi: 10.15386/cjmed-973
49. Chen B. Thrombin in Ischemic Stroke Targeting. In: Lapchak PA, Zhang JH, editors. *Translational Stroke Research: From Target Selection to Clinical Trials*. New York: Springer; 2012, p. 189-204.
50. Brailoiu E, Shinsky MM, Yan G, Abood ME, Brailoiu GC. Mechanisms of modulation of brain microvascular endothelial cells function by thrombin. *Brain Res*. 2017;1657:167-75. doi: 10.1016/j.brainres.2016.12.011
51. Stein ES, Itsekson-Hayosh Z, Aronovich A, Reiser Y, Bushi D, Pick CG, et al. Thrombin induces ischemic LTP (iLTP): implications for synaptic plasticity in the acute phase of ischemic stroke. *Sci Rep* [Internet]. 2015[cited 2022 Apr 21];5:7912. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300504/pdf/srep07912.pdf> doi: 10.1038/srep07912
52. Olson NC, Butenas S, Lange LA, Lange EM, Cushman M, Jenny NS, et al. Coagulation factor XII genetic variation, ex vivo thrombin generation, and stroke risk in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1867-77. doi: 10.1111/jth.13111

**Відомості про авторів:**

Ткачук С.С. – д.мед.н., завідувач кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці.

Годованець Ю.Д. – д.м.н., професор, професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ткачук О.В. – доктор медичних наук, доцент кафедри анестезіології та реаніматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Повар М.А. – кандидат медичних наук, асистент кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Денисенко О.І. – д.мед.н., завідувач кафедри дерматовенерології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Information about author:**

Tkachuk S.S. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Hodovanets Y. – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine of Ukraine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tkachuk O.V. – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Povar M.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Denysenko O.I. – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 10.01.2022 р.*

*Рецензент – проф. Заморський І.І.*

*© С.С. Ткачук, Ю.В. Годованець, О.В. Ткачук, М.А. Повар, О.І. Денисенко*

