



Ранние маркеры «тромботической опасности» при цереброваскулярной патологии

М.М. Танащян¹, Е.В. Ройтман^{1,2}, А.А. Раскуражев¹, М.А. Домашенко³, А.А. Шабалина¹, А.С. Мазур¹

¹Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

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

Аннотация

Введение. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – патогенетически гетерогенная и сложная для диагностики группа состояний, при которых нарушения в системах гемореологии и гемостаза играют значимую роль, определяя риск ишемического инсульта (ИИ), его прогноз и ответ на реперфузионную и превентивную терапию. Недостаточно изучены лабораторные маркеры «тромботической опасности»: комплекс тромбин–анти тромбин III (ТАТ), комплекс плазмин– $\alpha 2$ -антиплазмин (РАР), тромбомодулин (ТМ) и соотношение активности тканевого активатора плазминогена (tPA) и его антагониста – ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) в качестве предикторов различных патогенетических подтипов ИИ. Не уточнён потенциал их значимости у пациентов в остром периоде ИИ.

Цель исследования – определение диагностической и прогностической роли основных маркеров «тромботической опасности» у пациентов с ЦВЗ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 91 пациент с ИИ в острой стадии (45% – мужчины, медиана возраста – 62 года). В день поступления в стационар были определены базовые клинические (в том числе оценка выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS) и лабораторные показатели, а также вышеперечисленные маркеры «тромботической опасности» с помощью иммуноферментного анализа. ИИ был представлен тремя патогенетическими подтипами: атеротромботическим ($n = 32$), лакунарным ($n = 27$) и гемореологическим ($n = 32$), клинический исход которых оценивали через 10 сут по шкале NIHSS. В качестве группы сравнения были выбраны пациенты с хроническим течением ЦВЗ ($n = 29$; 34% – мужчины, медиана возраста – 55 лет).

Результаты. Плазменная концентрация практически всех исследованных биомаркеров значимо отличалась как при сравнении групп пациентов с ИИ и хроническими ЦВЗ, так и у пациентов с разными патогенетическими подтипами ИИ. С развитием ИИ оказались значимо ассоциированными 4 из 6 маркеров (PAI-1, РАР, ТАТ и отношение активности t-РА/PAI-1), причём по магнитуде связи наибольший вес имел комплекс ТАТ – отношение шансов 4,78 (95% ДИ 2,70–9,68). Потенциальную предикторную роль биомаркеров «тромботической опасности» в отношении исхода ИИ оценивали с помощью моделей линейной регрессии: наиболее значимым оказался также уровень комплекса ТАТ ($p < 0,001$). Уровень PAI-1 является наиболее чувствительным (0,969) в отношении атеротромботического ИИ, в то время как соотношение активности t-РА/PAI-1 (0,99) и уровень ТАТ (0,889) обладают хорошей предсказательной способностью для лакунарного ИИ.

Заключение. Расширение лабораторного арсенала маркерами «тромботической опасности» и использование их в качестве панели у пациентов с ИИ – потенциально перспективный инструмент определения риска ИИ, прогнозирования его функционального исхода и, возможно, ответа на реперфузионную терапию.

Ключевые слова: комплекс тромбин–анти тромбин III; комплекс плазмин– $\alpha 2$ -антиплазмин; тромбомодулин; тканевой активатор плазминогена; ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; цереброваскулярные заболевания

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 6-5/17 от 24.05.2017).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: mazur@neurology.ru. Мазур А.С.

Для цитирования: Танащян М.М., Ройтман Е.В., Раскуражев А.А., Домашенко М.А., Шабалина А.А., Мазур А.С. Ранние маркеры «тромботической опасности» при цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(3):37–48.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1419>

EDN: <https://elibrary.ru/NKBDZM>

Поступила 03.09.2025 / Принята в печать 10.09.2025 / Опубликовано 30.09.2025

Early Markers of Thrombotic Hazard in Cerebrovascular Diseases

Marine M. Tanashyan¹, Eugene V. Roitman^{1,2}, Anton A. Raskurazhev¹, Maksim A. Domashenko³, Alla A. Shabalina¹, Andrey S. Mazur¹

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cerebrovascular disease (CVD) is a heterogeneous group of difficult-to-diagnose conditions in which hemorheological and hemostatic disorders significantly impact the risk of ischemic stroke (IS), as well as the prognosis and response to reperfusion therapy and preventive treatment. Laboratory thrombotic hazard markers, such as the thrombin-antithrombin III (TAT) complex, the plasmin- α 2-antiplasmin (PAP) complex, thrombomodulin (TM), and the tissue plasminogen activator (tPA)/plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity ratio, have not been adequately evaluated as predictors of different IS subtypes. Their potential role in acute IS has also not been determined.

Aim. The study aimed to evaluate the diagnostic and predictive value of primary thrombotic hazard markers in patients with CVD.

Materials and methods. The retrospective study included 91 patients with acute IS (45% of men; median age: 62 years). At admission, primary clinical parameters were assessed, including a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Laboratory parameters and thrombotic hazard markers were also measured using an enzyme-linked immunosorbent assay. Three IS subtypes included large artery atherosclerosis (LAA)-related IS ($n = 32$), lacunar IS ($n = 27$), and hemorheological (small artery occlusion-related) IS ($n = 32$). The clinical outcomes were evaluated at day 10 using the NIHSS scale. A comparison group included patients with chronic CVD ($n = 29$; 34% men; median age: 55 years).

Results. The plasma levels of almost all study biomarkers differed significantly between patients with IS and chronic CVD, as well as between patients with different IS subtypes. Four of six markers (PAI-1, PAP, TAT, t-PA/PAI-1) were significantly associated with IS development, with TAT showing the strongest association (odds ratio: 4.78; 95% confidence interval: 2.70, 9.68). Linear regression models were used to evaluate the predictive value of thrombotic hazard biomarkers for IS outcomes, and TAT showed the most significant association in this case ($p < 0.001$). An analysis of the differential value of study biomarkers for different IS subtypes showed that PAI-1 was the most sensitive (0.969) marker for LAA-related IS, while t-PA/PAI-1 (0.99) and TAT (0.889) demonstrated high predictive value for lacunar IS.

Conclusion. Thrombotic hazard markers are a promising laboratory tool for evaluating IS risk and predicting functional outcomes and response to reperfusion therapy in patients with IS.

Keywords: thrombin-antithrombin III complex; plasmin- α 2-antiplasmin complex; thrombomodulin; tissue plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor-1; cerebrovascular

Ethics approval. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (protocol No. 6-5/17, May 24, 2017). The study was conducted with the informed consent of the patients.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: mazur@neurology.ru. Andrey S. Mazur.

For citation: Tanashyan M.M., Roitman E.V., Raskurazhev A.A., Domashenko M.A., Shabalina A.A., Mazur A.S. Early markers of thrombotic hazard in cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(3):37–48.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1419>

EDN: <https://elibrary.ru/NKBDZM>

Received 03.09.2025 / Accepted 10.09.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) представляют собой значимый медицинский и социально-экономический вызов. Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте абсолютных показателей заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие острых и хронических нарушений мозгового кровообращения,

а также о значительном вкладе последних в структуру расширяющегося ландшафта когнитивной дисфункции [1].

В результате многолетних работ Научного центра неврологии (ныне — Российского центра неврологии и нейронаук) была сформулирована, комплексно изучена, обоснована и клинически апробирована концепция дисрегуляции систем гемореологии и гемостаза в качестве

одного из ведущих «драйверов» сосудистой патологии головного мозга, вне зависимости от патогенетического подтипа [2]. Более того, были детально описаны лабораторные, нейровизуализационные и неврологические проявления особого подтипа ишемического инсульта (ИИ) — по типу гемореологической микроокклюзии, при котором нарушения гемореологии и гемостаза играют определяющую роль. Клиническая картина ишемических нарушений мозгового кровообращения зачастую не позволяет однозначно разграничить патогенетические подтипы ЦВЗ (например, в случае дифференциального диагноза экстра/интракраниального атеросклеротического поражения [3, 4], сочетания атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и патологии сердца с высоким риском кардиоцеребральной эмболии), что принципиально важно для адекватной и патогенетически обоснованной вторичной профилактики ИИ. Этот факт подчёркивает необходимость обогащения палитры нейровизуализационных, ультразвуковых и лабораторных исследований при определении тактики ведения пациента. При этом, несмотря на расширение возможностей эффективной ангионеврологической помощи (включая внедрение реперфузионных методик — тромболитической терапии и механической тромбоэкстракции), возможности лечения пациентов с острым ИИ зачастую ограничены и неуспешны. Одной из потенциальных причин этого может являться недоучёт и неадекватная коррекция параметров «тромботической опасности».

Последние представлены группой биомаркеров, среди которых перспективными в отношении уточнения риска развития ИИ, ответа на проводимую антитромботическую и/или реперфузионную терапию, а также улучшения дифференциальной диагностики ЦВЗ могут выступать следующие [5]:

- комплекс тромбин–анти тромбин III (ТАТ), отвечающий за клоттинговые процессы;
- комплекс плазмин– α_2 -антиплазмин (РАР), характеризующий фибринолиз;
- тромбомодулин (ТМ), отражающий степень эндотелиальной дисфункции;
- комплекс «соотношение активности тканевого активатора плазминогена (tPA) и его антагониста — ингибитора активатора плазминогена I-го типа (PAI-1)», управляющий и контролирующий в зависимости от состояния эндотелия степень фибринолитической активации.

Изучаемый с 1980-х гг. комплекс ТАТ является валидированным маркером генерации тромбина [6], а его значимость в отношении ИИ подтверждена результатами систематического обзора и метаанализа [7]. Комплекс РАР был описан в 1960 г. [8] и представляет собой маркер фибринолитической активации [9]. Несмотря на то что основные свидетельства о его прогностической значимости были получены в отношении венозных тромбоэмболических состояний [10], отмечено повышение уровня α_2 -антиплазмина как фактора риска развития ИИ [11], а у пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия, — как фактора риска недостижения успешной реперфузии [12].

ТМ и растворимый ТМ (sTM) — трансмембранный гликопротеин, связывающий тромбин, играет двоякую роль при ИИ: это чувствительный маркер острого повреждения эндотелия, а также модулятор восстановительных и противовоспалительных процессов. Так, его повышение в первые 24–48 ч после развития ИИ ассоциируется с тяжестью заболевания и показателями смертности, а также зависит от сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (мужской пол, дислипидемия) [13]. Это подчёркивает важность мониторинга уровня тромбомодулина в ранние сроки после ИИ для прогнозирования клинических исходов.

PAI-1 — основной эндогенный ингибитор t-PA. Связывая t-PA в соотношении 1 : 1 и образуя неактивный комплекс t-PA–PAI-1, он резко снижает образование плазмина и растворение тромба [14]. Экспрессия PAI-1 усиливается провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α) и факторами стресса (гипоксия, окислительный стресс), что приводит к эндотелиальной дисфункции и поддержанию тромбогенеза. Высокий уровень PAI-1 до начала тромболитической терапии ассоциирован со снижением частоты успешной реканализации и повышенным риском неблагоприятного исхода через 3 мес [15].

Важно, что патологические изменения значений этих показателей наступают задолго до непосредственного фибринообразования и в ряде случаев трансформации в тромбоз и таким образом могут служить до определённой степени ранними биомаркерами ИИ.

Несмотря на достаточно большое число работ, посвящённых диагностической и прогностической роли отдельно взятых вышеперечисленных маркеров при различных тромботических состояниях (тромбоэмболические события, инфаркт миокарда и т. п.), воспроизводимость этих результатов невысока, что может быть связано с необходимостью анализа паттерна изменений сразу всего пула биомаркеров. Немаловажным является и тот факт, что на текущий момент в данной области имеется крайне ограниченное количество исследований, посвящённых ишемическим ЦВЗ.

Целью настоящего исследования явилось определение диагностической и прогностической роли основных маркеров «тромботической опасности» у пациентов с ЦВЗ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены пациенты, проходившие стационарное лечение в РЦНН. По материалам архива медицинской документации были проанализированы данные 342 пациентов с острым ИИ, из которых был отобран 91 пациент с ИИ в острой стадии, для которых были доступны результаты исследования маркеров (ТМ, tPA, PAI-1, ТАТ, комплекс РАР) в день поступления, а также динамика показателей оценки степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS* исходно и на 10-й день госпитализации. Контрольная группа была представлена 29 пациентами с хроническими формами ЦВЗ (мужчины 34%, медиана возраста — 55 лет).

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели пациентов обследованных групп

Показатель	Атеротромботический ИИ (n = 32)	Гемореологический ИИ (n = 32)	Лакунарный ИИ (n = 27)	Хроническое ЦВЗ (n = 29)	p (тест Краскела-Уоллиса; тест χ^2 Пирсона)
Возраст, лет, медиана [Q ₁ ; Q ₃]	66 [58; 70]	58 [54; 64]	63 [57; 69]	55 [49; 62]	<0,001
Мужчины, n (%)	16 (50)	11 (34)	14 (52)	10 (34)	0,3
Курение, n (%)	13 (41)	5 (16)	12 (44)	5 (17)	0,019
Вес, кг, медиана [Q ₁ ; Q ₃]	81 [74; 95]	80 [67; 94]	89 [76; 101]	72 [67; 88]	0,081
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	19 (59)	8 (25)	16 (59)	9 (31)	0,006
Наличие и стадия артериальной гипертензии, n (%)					
нет	2 (6,3)	0 (0)	0 (0)	2 (6,9)	
стадия 1	2 (6,3)	14 (44)	2 (7,4)	21 (72)	
стадия 2	17 (53)	9 (28)	18 (67)	6 (21)	
стадия 3	11 (34)	9 (28)	7 (26)	0 (0)	

Образцы крови для лабораторных исследований были получены при кубитальной венопункции в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем и пробирок с 3,2% цитратом натрия (цитратная плазма) и с активатором свёртывания и гелем (сыворотка). Получение, транспортировка, хранение образцов и другие условия преаналитического этапа выполнены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации. Определение t-PA, PAI-1, TAT и PAP в сыворотке/плазме крови проводили в дублях иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа с использованием наборов реагентов «Technoclone» и «Cloud Clone Corporation» на плащечных ридерах «Victor 2» («Perken Elmer») и/или «Реал-Бест».

Статистический анализ проводили с помощью языка программирования R v. 4.4.1 в программной оболочке RStudio v. 2025.05.1 с подключаемыми модулями: «tidyverse», «gtsummary», «corrplot», «pheatmap», «ggplot2», «RcppCNP»; также использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 10 v. 10.4.0. Описательную статистику проводили с помощью медианы и указания верхнего и нижнего квартилей (для непрерывных переменных) или частот (для дискретных переменных). Для сравнения двух независимых групп использовали тест Вилкоксона–Манна–Уитни (непрерывные величины) или тест χ^2 Пирсона (в случае дискретных величин); сравнение 3 и более независимых групп проводилось методикой ANOVA (тест Краскела–Уоллиса) с дальнейшим проведением попарных сравнений и получением скорректированного значения p с помощью поправки на множественные сравнения по методике Данна. Тепловая карта относительного уровня переменных выполнена с предварительным расчётом перцентиля каждого

значения по столбцу. Анализ ассоциаций и предикторной значимости выполнен с помощью регрессионного анализа: в случае биномиальной зависимой переменной (инсульт) использована одно- и многофакторная логистическая регрессия с дальнейшим вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), в случае непрерывной величины (для однофакторной модели – динамика по шкале NIHSS к 10-му дню согласно формуле $\Delta\text{NIHSS} = \text{NIHSS}_{\text{к 10 дню}} - \text{NIHSS}_{\text{исх.}}$; для многофакторной – значение $\text{NIHSS}_{\text{к 10 дню}}$ (+ значение $\text{NIHSS}_{\text{исх.}}$ в качестве ковариаты) – линейная регрессия в определении бета-коэффициентов. Корреляционный анализ проведён по методу Спирмена, визуализирован с помощью коррелограммы. Уровень значимости был 0,05, все тесты были двусторонними.

Результаты

Основные клинические данные, распределённые по подгруппам исследования, представлены в табл. 1. Пациенты, перенёвшие ИИ, были в среднем старше больных хроническими ЦВЗ. Группы сопоставимы по гендерному признаку и антропометрическим показателям (вес); при этом распределение классических факторов риска было ожидаемо смещено в сторону групп с атеротромботическим и лакунарным ИИ.

Пациенты с острым ИИ были госпитализированы в стационар РЦНН в первые 48 ч от развития острого нарушения мозгового кровообращения. Клиническая картина у обследованных пациентов была представлена общемозговой (нарушение уровня бодрствования) и очаговой неврологической симптоматикой, обусловленной поражением одного из полушарий большого мозга. Несколько чаще (у 52,7%) отмечалось ишемическое поражение левого полушария большого мозга. Снижение уровня бодрствования до оглушения было зарегистрировано у 27 (29,7%) больных. Очаговая симптоматика наиболее

*National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/documents/NIH-Stroke-Scale_updatedFeb2024_508.pdf Стандартизированный инструмент для количественной оценки тяжести неврологического дефицита у пациентов с острым ИИ, баллы по NIHSS варьируются от 0 до 42.

часто определялась поражением волокон пирамидного тракта на стороне ишемического поражения полушария большого мозга. При этом преобладали двигательные нарушения в виде центрального гемипареза (у 84 (92,3%) больных), центрального монопареза руки (у 7 (7,7%) больных). У трети пациентов степень двигательных нарушений достигала гемиплегии (у 29 (31,9%) больных). Центральный парез мимической мускулатуры отмечался у 86 (94,5%) пациентов. Не менее частыми очаговыми неврологическими симптомами были нарушения речи. Так, афазия разной степени выраженности имела место у 28 (30,8%) пациентов; дизартрия — у 30 (32,9%). Расстройства поверхностной чувствительности (гемигипалгезия, гемиянальгезия) отмечались у 46 (50,5%) больных, нарушения глубокой чувствительности, а также неглект-синдром — у 35 (38,5%). Глазодвигательные нарушения (ограничение взора, парез взора) изолированно или в сочетании с насильственным поворотом головы в сторону поражённого полушария, а также гемиянопия отмечались несколько реже — у 12 (13,2%) и 11 (12,1%) больных соответственно.

С учётом срока госпитализации пациентов, превышающего 6 ч от дебюта заболевания, реперфузионные методы терапии не применяли.

Группа хронических ЦВЗ представлена пациентами, не перенёвшими острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, с подостро нарастающей общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой на фоне церебрально-атеросклероза и церебральной микроангиопатии (верифицированных ангионейровизуализационными методами) по типу дисциркуляторной энцефалопатии 1–2-й стадии. В неврологическом статусе у пациентов данной группы преобладали цефалгический синдром (58,6%), вестибуломозжечковая симптоматика (55,2%) и астеноневротический синдром (55,2%). У пациентов также регистрировалась рассеянная «микросимптоматика», представленная расстройствами чувствительности (20,7%), пирамидной (17,2%) и экстрапирамидной симптоматикой (17,2%).

Уровни изучаемых биомаркеров значительно различались между группами (рис. 1), причём дифференцированно в зависимости от подтипа перенесённого ИИ.

Количественные значения маркеров по группам, а также динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS представлены в табл. 2.

В клиническом аспекте обращает на себя внимание изначально менее выраженный неврологический дефицит

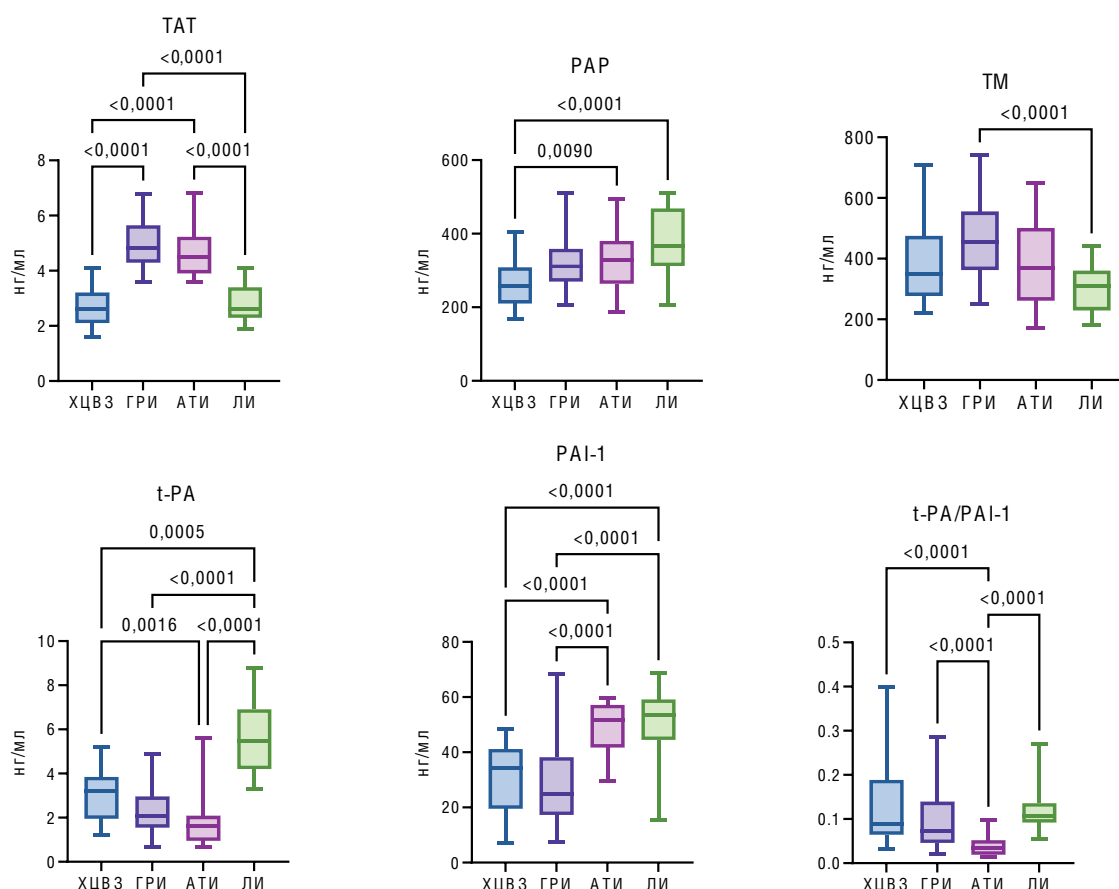


Рис. 1. Box-plot концентраций исследованных биомаркеров в зависимости от подгруппы; указаны только значимые отличия в парных апостериорных сравнениях с применением поправки на множественные сравнения по методу Данна; данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей и разброса.

ХЦВЗ — хроническое ЦВЗ; ГРИ — гемореологический ИИ; АТИ — атеротромботический ИИ; ЛИ — лакунарный ИИ.

Таблица 2. Уровни маркеров «тромботической опасности», а также динамика NIHSS в зависимости от подтипа ИИ, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Атеротромботический ИИ (n = 32)	Лакунарный ИИ (n = 27)	Гемореологический ИИ (n = 32)	p (тест Краскела-Уоллиса)
NIHSS, баллы				
исходно	13 [11; 16]	10 [9; 12]	14 [9; 16]	0,006
10-е сутки	12 [9; 14]	7 [6; 9]	11 [7; 15]	< 0,001
Тромбомодулин, нг/мл	370 [268; 482]	311 [230; 360]	455 [363; 555]	< 0,001
t-PA, нг/мл	1,60 [0,97; 2,05]	5,45 [4,20; 6,90]	2,10 [1,56; 2,81]	< 0,001
PAI-1, нг/мл	52 [42; 57]	54 [45; 59]	25 [18; 37]	< 0,001
t-PA/PAI-1	0,03 [0,02; 0,05]	0,11 [0,09; 0,14]	0,07 [0,05; 0,14]	< 0,001
TAT, нг/мл	4,51 [3,93; 5,23]	2,60 [2,30; 3,40]	4,82 [4,34; 5,64]	< 0,001
PAP, нг/мл	328 [266; 380]	366 [312; 468]	311 [270; 358]	0,052

у пациентов с лакунарным ИИ; в то же время медиана балла по шкале NIHSS к 10-му дню после ИИ не была ниже 6 (условная граница «благоприятного исхода») — в дальнейшем анализе нами также были рассмотрены эти пациенты в зависимости от динамики неврологических нарушений.

С целью идентификации дифференцированного паттерна изменений тромбогенных маркеров у пациентов с различными проявлениями ЦВЗ проведён кластерный анализ относительных значений и визуализация результатов (рис. 2). Так, практически у всех пациентов с лакунарным ИИ выявляется повышение уровней t-PA и соотношения t-PA/PAI-1 при снижении уровней ТМ и ТАТ; в то же время противоположная по направленности картина прослеживается у пациентов с атеротромботическим (в большей степени) и гемореологическим (в меньшей степени) ИИ. Пациенты с ХЦВЗ демонстрируют более низкие относительные уровни ТАТ и PAI-1 и средние-высокие — t-PA.

Для дальнейшего анализа вероятных ассоциаций исследуемых биомаркеров с развитием ИИ и определения возможности их использования в качестве предикторов краткосрочного исхода ИИ нами были сформированы регрессионные модели и оценены их характеристики (табл. 3).

При рассмотрении по отдельности 4 из 6 маркеров (PAI-1, PAP, TAT и отношение t-PA/PAI-1) оказались значимо ассоциированными с развитием ИИ, причём по магнитуде связи наибольший вес имел ТАТ (ОШ = 4,78; 95% ДИ 2,70–9,68), однако множественная логистическая регрессия продемонстрировала независимость лишь уровня ТАТ в качестве значимого фактора ИИ (ОШ = 10,9; 95% ДИ 4,45–37,40).

Потенциальную предикторную роль биомаркеров тромботической опасности в отношении исхода ИИ также оценивали с помощью одно- и многофакторной моделей линейной регрессии: наиболее значимым также оказался уровень комплекса ТАТ, который, однако, при рассмотрении в структуре других факторов не подтвердил свою независимую прогностическую роль.

С целью уточнения чувствительности и специфичности каждого маркера в отношении развития ИИ проведён ROC-анализ с определением пороговых уровней исследуемых показателей (табл. 4): наиболее ассоциированным с ИИ является уровень комплекса ТАТ.

Другая картина определяется при оценке дифференциального значения исследованных биомаркеров в отношении ассоциации с патогенетическим подтипом ИИ при проведении мультиномиальной логистической регрессии (табл. 5). Так, уровень PAI-1 является наиболее чувствительным в отношении атеротромботического ИИ, в то время как соотношение t-PA/PAI-1 и уровень ТАТ обладают хорошей предсказательной способностью для лакунарного ИИ.

При корреляционном анализе (рис. 3) обращают на себя внимание разнонаправленные ассоциации биомаркеров друг с другом: так, повышение уровня ТАТ сопровождается уменьшением амплитуды положительной динамики по шкале NIHSS (Δ NIHSS) и снижением tPA и одновременно — положительно коррелирует с концентрацией ТМ.

Обсуждение

В настоящей работе на ретроспективной когорте пациентов с ЦВЗ различного генеза (как острой, так и хронической) нами продемонстрирован дифференцированный паттерн изменений маркеров «тромботической опасности»: ТМ, комплексов ТАТ и PAP, соотношение активности tPA/PAI-1.

Наиболее важным результатом проведённого исследования является демонстрация значимости комплекса ТАТ как раннего маркера тромботической опасности при ИИ. Показано, что уровни ТАТ значительно различались между обследованными группами, причём наиболее высокие значения были выявлены у пациентов с атеротромботическим (4,51 нг/мл) и гемореологическим (4,82 нг/мл) ИИ, в то время как у пациентов с лакунарным ИИ уровни ТАТ были существенно ниже (2,60 нг/мл). Эти находки согласуются с данными современных метаанализов,

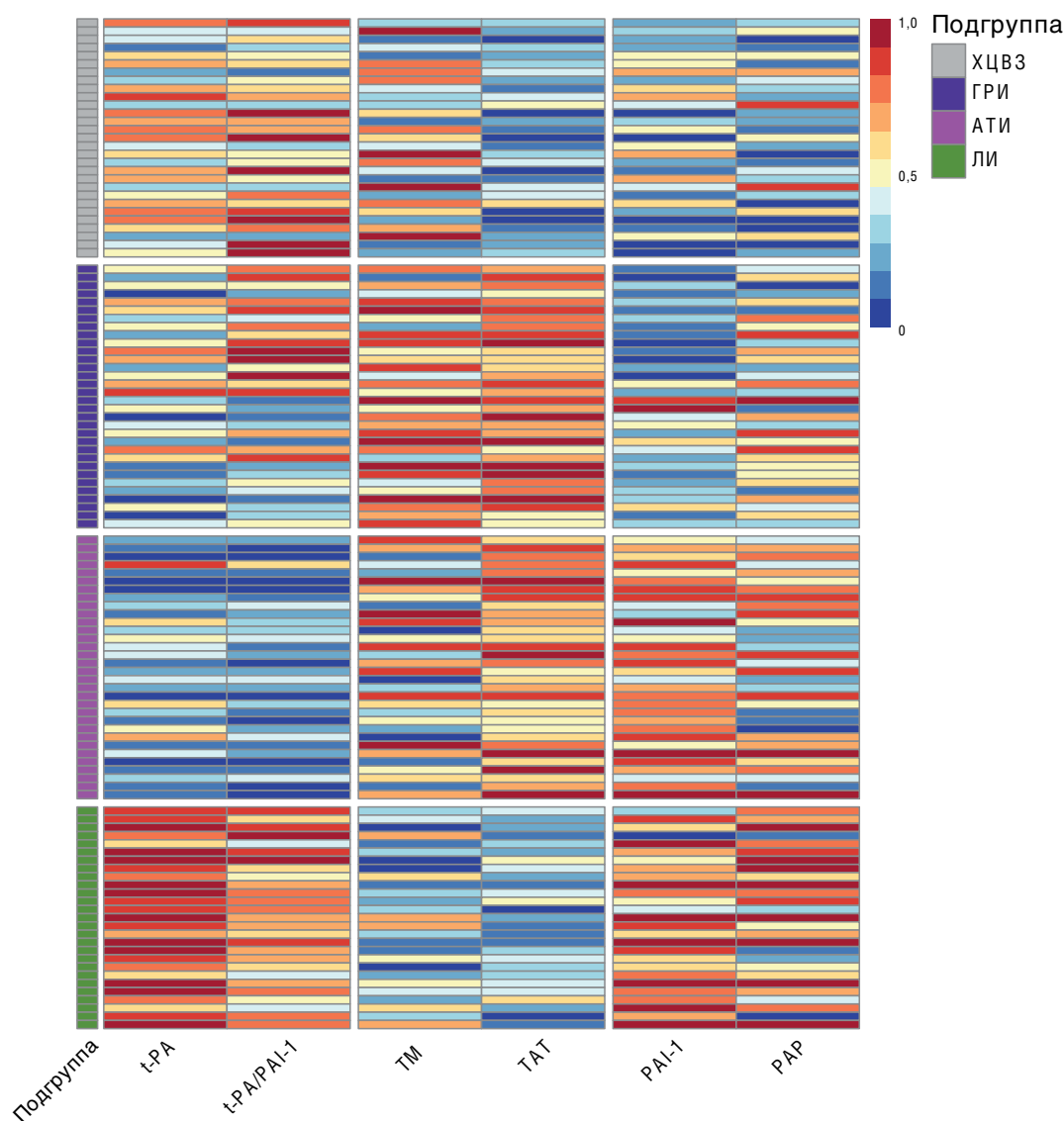


Рис. 2. Тепловая карта относительного уровня исследованных биомаркеров в зависимости от подгруппы.

демонстрирующих повышенные уровни ТАТ у пациентов с ИИ по сравнению с контрольной группой (средняя разность 5,31; 95% ДИ 4,12–6,51) [7]. Показательно, что уровень ТАТ наиболее высок в острой фазе ИИ и постепенно снижается с течением времени, причём прослеживается различная степень его повышения в зависимости от патогенетического подтипа ИИ.

Важно отметить, что в нашем анализе ТАТ оказался единственным биомаркером, который сохранил свою прогностическую значимость в многофакторной модели ассоциации с ИИ (ОШ 10,9; 95% ДИ 4,45–37,4; $p < 0,001$). С данными других исследователей согласуется и значимая ассоциация ТАТ с менее благоприятным исходом ИИ, установленная в нашей работе. Р. Welsh и соавт. выявили более высокие уровни комплекса ТАТ в острейшем периоде ИИ у пациентов с оценкой по модифицированной

шкале Рэнкина 3 и более баллов [16]. ТАТ является чувствительным индикатором протромботического состояния – а в контексте ИИ может быть ассоциирован и с системной воспалительной реакцией [17].

В нашем исследовании уровни ТМ также продемонстрировали значимые различия между группами, при этом наиболее высокие концентрации наблюдались у пациентов с гемореологическим ИИ (455 нг/мл), тогда как у пациентов с лакунарным ИИ они были существенно ниже (311 нг/мл).

Современные данные литературы подтверждают важную роль ТМ в патогенезе ЦВЗ. В крупном мультицентровом исследовании с участием 3532 пациентов с ИИ показано, что повышенные уровни ТМ в плазме ассоциированы со снижением риска неблагоприятных клинических исходов через 3 мес после ИИ [18]. Парадоксальные свойства

Таблица 3. Модели регрессионного анализа

Биомаркер	Предикторы ИИ				Предикторы неблагоприятного исхода			
	однофакторная модель		многофакторная модель		однофакторная модель		многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	бета-коэффициент (95% ДИ)	p	бета-коэффициент (95% ДИ)	p
TM	1,00 (1,00–1,00)	0,8	1,00 (0,99–1,00)	0,2	0,00 (0,00–0,00)	0,009	0,001 (–0,002–0,003)	0,561
t-PA	1,02 (0,83–1,29)	0,8	1,79 (0,80–4,50)	0,2	–0,15 (–0,26, –0,03)	0,014	–0,046 (–0,316–0,224)	0,734
PAI-1	1,05 (1,02–1,08)	<0,001	1,04 (0,96–1,14)	0,4	–0,01 (–0,03, 0,01)	0,2	–0,001 (–0,03–0,027)	0,928
PAP	1,01 (1,01–1,02)	<0,001	1,01 (1,00–1,02)	0,12	00,00 (0,00–0,00)	0,4	0,002 (–0,002–0,005)	0,348
TAT	4,78 (2,70–9,68)	<0,001	10,9 (4,45–37,4)	<0,001	0,40 (0,22–0,59)	<0,001	0,306 (–0,009–0,62)	0,057
tPA/PAI-1	0,00 (0,00–0,10)	0,006	4,11 (0,00–4 × 10 ⁸)	0,9	0,00 (–6,0, 2,0)	0,3	1,753 (–6,886–10,393)	0,688

Примечание. В качестве ковариаты использовано исходное значение NIHSS.

Таблица 4. Данные ROC-анализа для дифференциации ИИ и хронических ЦВЗ

Биомаркер	AUC (95% ДИ)	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
TM	0,498 (0,376–0,620)	355	0,582	0,517
t-PA	0,56 (0,458–0,663)	1,675	0,319	0,931
PAI-1	0,72 (0,626–0,814)	48,8	0,429	1
t-PA/PAI-1	0,662 (0,555–0,769)	0,061	0,516	0,793
PAP	0,758 (0,66–0,856)	286,95	0,703	0,724
TAT	0,869 (0,806–0,931)	3,55	0,736	0,931

Таблица 5. Данные ROC-анализа для дифференциации патогенетического подтипа ИИ

Биомаркер	Подтип	Чувствительность	Специфичность	AUC
t-PA	Атеротромботический ИИ	0,812	0,729	0,796
	Лакунарный ИИ	1	0,875	0,971
	Гемореологический ИИ	0,719	0,661	0,710
TM	Атеротромботический ИИ	0,375	0,831	0,530
	Лакунарный ИИ	0,704	0,734	0,758
	Гемореологический ИИ	0,875	0,542	0,755
PAI-1	Атеротромботический ИИ	0,969	0,441	0,706
	Лакунарный ИИ	0,815	0,594	0,726
	Гемореологический ИИ	0,750	0,949	0,893
t-PA/PAI	Атеротромботический ИИ	0,969	0,746	0,907
	Лакунарный ИИ	1	0,656	0,821
	Гемореологический ИИ	0,969	0,237	0,540
PAP	Атеротромботический ИИ	0,438	0,593	0,467
	Лакунарный ИИ	0,370	0,938	0,656
	Гемореологический ИИ	0,719	0,542	0,608
TAT	Атеротромботический ИИ	1	0,407	0,721
	Лакунарный ИИ	0,889	1	0,986
	Гемореологический ИИ	0,781	0,695	0,772

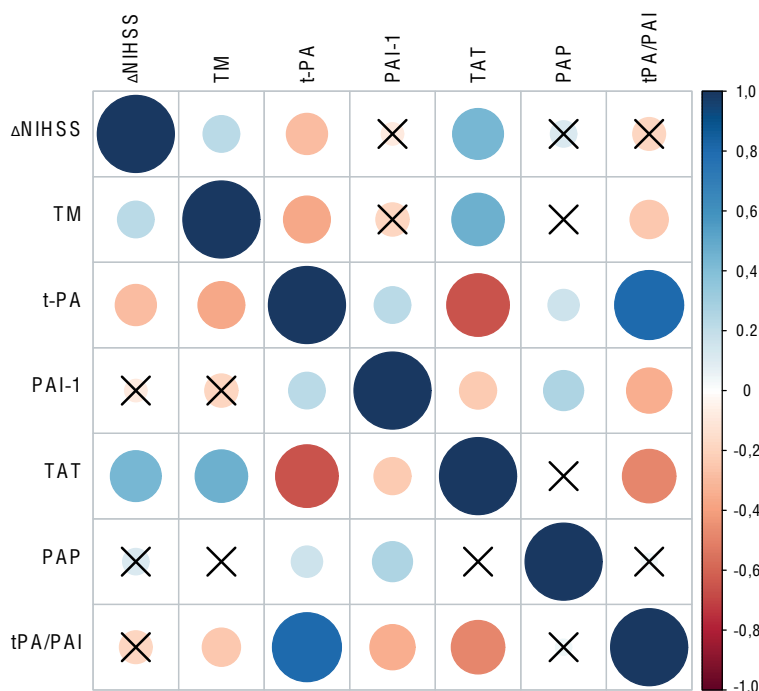


Рис. 3. Корреляционный анализ биомаркеров и динамики по шкале NIHSS в группе пациентов с ИИ; метод Спирмена, вычеркнуты корреляции с $p > 0,05$. Δ NIHSS = NIHSS (10-е сут.) – NIHSS (исх.).

ТМ объясняются его двойственной ролью в гемостазе. С одной стороны, уровень растворимого ТМ отражает повреждение эндотелия, способствующее тромбообразованию [19]. С другой стороны, у ряда пациентов повышение уровня ТМ может играть протективную роль в отношении дебюта ИИ [20]. Согласно полученным результатам ТМ не продемонстрировал независимой прогностической ценности в многофакторном анализе, что может объясняться сложностью интерпретации данного маркера в зависимости от сосудистого анамнеза пациентов.

Наше исследование выявило значимые различия в уровнях t-PA и PAI-1 между группами обследованных больных. Особенно интересным является существенное повышение уровня tPA у пациентов с лакунарным ИИ (5,45 нг/мл) по сравнению с атеротромботическим (1,60 нг/мл) и гемореологическим (2,10 нг/мл) ИИ. При этом уровни PAI-1 были снижены у последних (25 нг/мл) по сравнению с другими группами. Соотношение tPA/PAI-1 является важным показателем фибринолитического потенциала. Нами получены наиболее высокие значения этого соотношения у пациентов с лакунарным ИИ (0,11), что может отражать компенсаторную активацию фибринолитической системы в ответ на микрососудистое повреждение.

Известна значимость нарушений фибринолитической системы в патогенезе ИИ. В проспективном исследовании Northern Sweden MONICA показано, что комплекс tPA/PAI-1 является независимым предиктором развития первого ИИ (в 2,74 раза у пациентов с уровнем комплекса в верхнем quartile по сравнению с нижним) [21]. PAI-1 может препятствовать эффективности тромболитической терапии. Концентрации активного PAI-1 в свежих тромбах могут

в тысячи раз превышать нормальные плазменные уровни, что достаточно для ингибирования клинических доз tPA. Одновременно в центральной нервной системе PAI-1, продуцируемый астроцитами, может оказывать нейропротективное действие, ограничивая избыточную активность tPA в паренхиме мозга и предотвращая повреждение гематоэнцефалического барьера [14].

Роль α 2-антиплазмина в патогенезе ИИ активно изучается в последние годы. Эпидемиологические исследования показали, что высокие уровни α 2-антиплазмина ассоциированы с повышенным риском ИИ [22]. В нашем исследовании уровни комплекса PAP не показали значимых различий между группами ($p = 0,052$), хотя наблюдалась тенденция к более высоким значениям у пациентов с лакунарным ИИ (366 нг/мл).

Изменения исследуемых маркеров активно обсуждаются в литературе в контексте эффективности и безопасности реперфузионных методов лечения ИИ, прежде всего внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ). Так, восстановление кровотока на фоне ТЛТ ассоциировано с низким уровнем sTM [23]. Высокий уровень TAT ассоциирован с плохим функциональным исходом и большей частотой летальных исходов, отражая меньший процент успешной ревазуляризации на фоне ТЛТ [7]. Низкий уровень α 2-антиплазмина ассоциирован с неблагоприятными исходами ТЛТ и более высокой частотой внутричерепных геморрагических осложнений [24]. Активность PAI-1 не ассоциирована с геморрагическими осложнениями и функциональным исходом на фоне ТЛТ, несмотря на то что более высокие значения PAI-1 и его уровень перед ТЛТ были сопряжены с негативной динамикой

инфаркта головного мозга при нейровизуализации через 24 ч после тромболизиса, а 5G/5G-полиморфизм гена *PAI-1* продемонстрировал себя как независимый фактор риска внутричерепных кровоизлияний на фоне ТЛТ [25].

Нельзя не остановиться и на изменениях рассмотренных показателей, которые могут служить важными прогностическими маркерами и предикторами осложнений при механической тромбэкстракции (МТЭ) — геморрагической трансформации и реокклюзии. Даже после достижения успешной с ангиографической точки зрения реканализации уровень этих маркеров «тромботической опасности» может сигнализировать об ухудшении прогноза пациентов. Важно подчеркнуть, что при МТЭ эти изменения могут отражать как исходное состояние пациента, так и локальные повреждения сосудистой стенки при проведении процедуры МТЭ. Более того, существующие протоколы проведения МТЭ включают и системное введение тромболитика перед началом эндоваскулярного лечения, что также может в значительной степени влиять на ответ системы гемостаза. Х. Хи и соавт. оценивали уровни sTM, TAT, PAP и соотношение активности tPA-PAI-1 в артериальной крови, взятой из бедренной артерии и из артерии дистальнее места тромботической окклюзии [26]. Авторы продемонстрировали, что низкий уровень sTM и высокие уровни TAT, PAP и соотношение активности tPA-PAI-1 ассоциированы с плохим функциональным исходом ИИ после МТЭ. Более того, повышенный уровень TAT и PAP в пробах артериальной крови из зоны ишемии являлся независимым фактором риска симптомных внутричерепных кровоизлияний после МТЭ.

Оценка прогностической ценности исследуемых биомаркеров для предсказания краткосрочного исхода ИИ явилась ещё одним важным аспектом нашего исследования. В однофакторном анализе наиболее значимые ассоциации с неблагоприятным исходом продемонстрировали tPA и TAT. Однако в многофакторном анализе ни один из биомаркеров не сохранил независимой прогностической значимости.

Эти результаты согласуются с данными систематических обзоров, показывающих, что, несмотря на выявленные ассоциации многих коагуляционных и воспалительных биомаркеров с ИИ, пока рано делать выводы о возможности их применения в терапевтических целях для предсказания риска развития ИИ, тяжести острой фазы и клинического исхода после лечения [27].

Ограниченная прогностическая ценность отдельных биомаркеров объясняется сложностью и многофакторностью патогенеза ИИ. Современные исследования показывают, что именно комбинация множественных биомаркеров, отражающих различные патофизиологические пути, может существенно улучшить стратификацию риска неблагоприятных исходов [28]. Это в полной мере касается как пула пациентов, которым проводились те или иные реперфузионные методы лечения, так и больных, получающих базисную и антитромботическую терапию.

В эпоху тотального алгоритма следования только клиническим рекомендациям одним из актуальных персонализированных аспектов нашего исследования являются

полученные данные о способности исследуемых биомаркеров дифференцировать разные подтипы ИИ. Особенно выраженные различия наблюдались между лакунарным ИИ и другими подтипами ИИ по уровням t-PA, что может отражать особенности патогенеза микрососудистой патологии. Эти находки подтверждаются данными литературы о том, что различные подтипы ИИ характеризуются разными паттернами активации гемостатической системы [7, 29]. Всё вышеуказанное ставит вопросы оптимальной и патогенетически обоснованной, в том числе со стороны изменений гемореологии и гемостаза, персонализированной лечебной гемангиокоррекции не только развившегося тромботического события, но и его профилактики.

Настоящее исследование имеет ряд важных ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Прежде всего следует отметить относительно небольшой размер выборки, что может при использовании многомерного регрессионного анализа приводить к переобучению модели и снижению точности оценок параметров — а это, в свою очередь, требует осторожной интерпретации полученных коэффициентов регрессии. Ретроспективный дизайн исследования накладывает существенные ограничения на возможность установления причинно-следственных связей между выявленными факторами и исходами заболевания: данный подход не позволяет в полной мере контролировать влияние неучтённых конфаундеров. Таким образом, представленные результаты следует рассматривать как требующие подтверждения в проспективных исследованиях с увеличенным объёмом выборки.

Заключение

Маркеры тромботической опасности (TAT, комплекс PAP, TM и соотношение активности tPA/PAI-1) представляют собой потенциальный перспективный инструмент определения риска ИИ, прогнозирования функционального исхода и ответа на реперфузионную терапию. В контексте проведённого исследования перспективными представляются результаты, продемонстрировавшие дифференцированный паттерн экспрессии описанных показателей гемостаза в зависимости от патогенетического подтипа ИИ, что является очередным «мостиком» к персонализации терапевтических стратегий у пациентов с ЦВЗ.

И, наконец, целесообразность изучения и применения подобного диагностического подхода обусловлена его предиктивностью, что отражается в тенденции к отклонению этих компонентов гемокоагуляции от нормы значительно раньше, чем происходит непосредственно образование фибрина и/или тромба. Именно раннее выявление тромбогенной тенденции может стать основой для персонификации профилактических назначений антитромботических средств у неврологических больных, а комплексное исследование данных маркеров даст как более глубокое понимание механизмов индивидуальной эффективности или, наоборот, неэффективности медикаментозных и эндоваскулярных реперфузионных методов лечения ИИ, так и откроет перспективы персонифицированной антитромботической терапии пациентов после реперфузионных вмешательств.

Список источников | References

1. Инсульт: инновационные технологии в лечении и профилактике. Руководство для врачей. 4-е издание / под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашиян, М.Ю. Максимовой. М.; 2024. Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu (eds.) Stroke: innovative technologies in treatment and prevention. A guide for physicians. 4th ed. Moscow; 2024. (In Russ.)
2. Танашиян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;2(1):29–33. Tanashyan MM. Hemostasis, hemoreology, and the atrombotic activity of the vascular wall in angioneurology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;2(1):29–33.
3. Танашиян М.М., Мазур А.С., Раскуражев А.А. и др. Интракраниальный атеросклероз: структура, клинические аспекты и факторы риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(1):5–13. Tanashyan MM, Mazur AS, Raskurazhev AA, et al. Intracranial atherosclerosis: structure, clinical aspects and risk factors. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2025;19(1):5–13. doi: 10.17816/ACEN.1266
4. Танашиян М.М., Мазур А.С., Раскуражев А.А. Интракраниальный атеросклероз: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Артериальная гипертензия*. 2024;30(4):354–363. Tanashyan MM, Mazur AS, Raskurazhev AA. Intracranial atherosclerosis: the current state of the problem (literature review). *Arterial Hypertension*. 2024;30(4):354–363. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2425
5. Zhao X, Yang S, Lei R, et al. Clinical study on the feasibility of new thrombus markers in predicting massive cerebral infarction. *Front Neurol*. 2023;13:942887. doi: 10.3389/fneur.2022.942887
6. Mo J, Liang B, Cen J, et al. Plasma thrombin-antithrombin complex as a candidate biomarker for coronary slow flow. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1621655. doi: 10.3389/fcvm.2025.1621655
7. Song P, Xie J, Li W, et al. Effect of plasma thrombin-antithrombin complex on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2023;12(1):17. doi: 10.1186/s13643-023-02174-9
8. Ambrus CM, Markus G. Plasmin-antiplasmin complex as a reservoir of fibrinolytic enzyme. *Am J Physiol*. 1960;199:491–494. doi: 10.1152/ajplegacy.1960.199.3.491
9. Singh S, Saleem S, Reed GL. Alpha2-antiplasmin: the devil you don't know in cerebrovascular and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:608899. doi: 10.3389/fcvm.2020.608899
10. Evensen LH, Folsom AR, Pankow JS et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and risk of incident venous thromboembolism: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1718–1728. doi: 10.1111/jth.15315
11. Wiman B, Collen D. On the kinetics of the reaction between human antiplasmin and plasmin. *Eur J Biochem*. 1978;84(2):573–578. doi: 10.1111/j.1432-1033.1978.tb12200.x
12. Martí-Fàbregas J, Borrell M, Cocho D, et al. Hemostatic markers of recanalization in patients with ischemic stroke treated with rt-PA. *Neurology*. 2005;65(3):366–370. doi: 10.1212/01.wnl.0000171704.50395.ba
13. Zaharia AL, Tutunaru D, Oprea VD, et al. Thrombomodulin serum levels – a predictable biomarker for the acute onset of ischemic stroke. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(1):677–688. doi: 10.3390/cimb46010044
14. Tjärnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 2012;43(10):2833–2839. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.622217
15. Kim SH, Han SW, Kim EH, et al. Plasma fibrinolysis inhibitor levels in acute stroke patients with thrombolysis failure. *J Clin Neurol*. 2005;1(2):142. doi: 10.3988/jcn.2005.1.2.142
16. Welsh P, Barber M, Langhorne P, et al. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(3):247–253. doi: 10.1159/000196823
17. Piazza O, Scarpato G, Cotena S, et al. Thrombin antithrombin complex and IL-18 serum levels in stroke patients. *Neurol Int*. 2010;2(1):1. doi: 10.4081/ni.2010.e1
18. Zhu Z, Guo D, Jia Y, et al. Plasma thrombomodulin levels and ischemic stroke: a population-based prognostic cohort study. *Neurology*. 2022;99(9):e916–e924. doi: 10.1212/WNL.000000000000200783
19. Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(3):289–293. doi: 10.1177/1076029611432744
20. Olivot JM, Labreuche J, Aiach M, et al. Soluble thrombomodulin and brain infarction: case-control and prospective study. *Stroke*. 2004;35(8):1946–1951. doi: 10.1161/01.STR.0000133340.37712.9b
21. Johansson L, Jansson JH, Boman K, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000;31(1):26–32. doi: 10.1161/01.STR.31.1.26
22. Reed GL, Hough AK, Singh S, Wang D. α 2-Antiplasmin: new insights and opportunities for ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(2):191–199. doi: 10.1055/s-0036-1585077
23. Faillie D, Labreuche J, Meseguer E, et al. Endothelial markers are associated with thrombolysis resistance in acute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):643–647. doi: 10.1111/ene.12369
24. Székely EG, Orbán-Kálmándi R, Szegedi I, et al. Low α 2-plasmin inhibitor antigen levels on admission are associated with more severe stroke and unfavorable outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:901286. doi: 10.3389/fcvm.2022.901286
25. Szegedi I, Nagy A, Székely EG, et al. PAI-1 5G/5G genotype is an independent risk of intracranial hemorrhage in post-lysis stroke patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(11):2240–2250. doi: 10.1002/acn3.50923
26. Xu X, Song Y, Cao W, et al. Alterations of hemostatic molecular markers during acute large vessel occlusion stroke. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(3):e032651. doi: 10.1161/JAHA.123.032651
27. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100160. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100160
28. Jia WL, Jiang YY, Jiang Y, et al. Associations between admission levels of multiple biomarkers and subsequent worse outcomes in acute ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2024;44(5):742–756. doi: 10.1177/0271678X231214831
29. Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4(5):707–712.

Информация об авторах

Танашиан Маринэ Мовсесовна — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Ройтман Евгений Витальевич — д-р биол. наук, в. н. с. РЦНН, Москва, Россия; профессор каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>

Раскуражев Антон Алексеевич — канд. мед. наук, с. н. с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Домашенко Максим Алексеевич — канд. мед. наук, зав. каф. неврологии и нейрохирургии факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-3630-6130>

Шабалина Алла Анатольевна — д-р мед. наук, в. н. с., рук. отд. лабораторной диагностики РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

Мазур Андрей Сергеевич — аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии РЦНН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Вклад авторов: *Танашиан М.М., Ройтман Е.В.* — концептуализация и проверка исследования; *Раскуражев А.А., Домашенко М.А.* — проведение исследования, сбор клинических данных, описание и регистрация результатов; *Шабалина А.А.* — проверка и актуализация исследования; *Мазур А.С.* — проведение исследования, описание и регистрация результатов.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full member of RAS, Deputy Director for Science, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Eugene V. Roitman — Dr. Sci. (Biol.), leading researcher, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia; Professor, Department of oncology, hematology and radiation therapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>

Anton A. Raskurazhev — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Maksim A. Domashenko — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurology and neurosurgery department, Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-3630-6130>

Alla A. Shabalina — Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory diagnostics department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

Andrey S. Mazur — postgraduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Authors' contribution: *Tanashyan M.M., Roitman E.V.* — conceptualization and verification of the research; *Raskurazhev A.A., Domashenko M.A.* — conducting research, collection of clinical, data describing and recording results; *Shabalina A.A.* — verification and actualization of the research; *Mazur A.S.* — conducting research, describing and recording results.