

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-33-45

## ОЦЕНКА ТРОМБОГЕННОСТИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Е.В. МИХАЙЛОВ<sup>1</sup>, И.Н. ПАСЕЧНИК<sup>2</sup>, О.П. БАРАНОВСКАЯ<sup>3</sup>, Г.С. ГРИВКО<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Отделение реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимация), Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Клиническая диагностическая лаборатория, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

**Цель:** оценка тромбогенности сосудистого эндотелия на основании анализа лабораторных параметров у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в остром периоде в зависимости от подтипа ИИ.

**Материал и методы:** обследован 51 пациент с впервые диагностированным ИИ, подтвержденным методом МСКТ/МРТ головного мозга, в сроки менее 24 ч от начала заболевания и 20 практически здоровых лиц (группа контроля). Для оценки тромбогенности сосудистого эндотелия определялись лабораторные параметры: Д-димер, активность фактора фон Виллебранда (ФФВ), фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), показатели липидного спектра (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), индекс атерогенности, триглицериды, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), соотношение общего холестерина к ЛПВП). Клиническое течение ИИ оценивалось по шкалам NIHSS, Ривермид и Рэнкина.

**Результаты:** значимые нарушения тромбогенности сосудистого эндотелия констатированы у большинства больных ИИ, преимущественно у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами, по уровню Д-димера, активности ФФВ, параметрам липидного спектра, которые статистически значимо коррелировали с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением, клиническими шкалами тяжести неврологического повреждения, а по результатам факторного и регрессионного анализа имеют прогностическое значение.

**Заключение:** отклонения тромбогенности сосудистого эндотелия на фоне воспалительных изменений стенки сосуда в остром периоде ИИ встречаются у большинства пациентов с ИИ, имеют прогностическое значение.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, сосудистый эндотелий, тромбогенность, Д-димер, липидный спектр, С-реактивный белок.

**Для цитирования:** Михайлов ЕВ, Пасечник ИН, Барановская ОП, Гривко ГС. Оценка тромбогенности сосудистого эндотелия у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. *Вестник Авиценны*. 2025;27(1):33-45. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-33-45>

## EVALUATION OF THE THROMBOGENICITY OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS IN THE ACUTE PHASE OF THE ISCHEMIC STROKE

E.V. MIKHAYLOV<sup>1</sup>, I.N. PASECHNIK<sup>2</sup>, O.P. BARANOVSKAYA<sup>3</sup>, G.S. GRIVKO<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Anesthesiology and Intensive Care Department (Neurointensive Care), Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Anesthesiology and Intensive Care Department, Central State Medical Academy of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Clinical Diagnostic Laboratory, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

**Objective:** To assess the thrombogenicity of the vascular endothelium based on laboratory parameters in patients in the acute phase of the ischemic stroke (IS), depending on the subtype of IS.

**Methods:** The study involved 51 patients with the first diagnosed IS confirmed by CT/MRI of the brain within 24 hours from the onset of the disease and 20 healthy individuals (control group). D-dimer, von Willebrand factor (vWF) activity, fibrinogen, C-reactive protein (CRP), lipid profile (total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), atherogenic index, triglycerides, very-low-density lipoproteins (VLDL), and the total cholesterol to HDL ratio) were measured to evaluate the thrombogenicity of the vascular endothelium. The clinical course of IS was assessed using the NIHSS, Rivermead, and Rankin scales.

**Results:** Significant changes in the thrombogenicity of the vascular endothelium were observed in most IS patients, particularly in those with atherothrombotic and cardioembolic subtypes. These changes were assessed through D-dimer levels, vWF activity, and lipid profile parameters, which significantly correlated with age, body mass index (BMI), blood pressure, and clinical severity of neurological damage. The results of factor and regression analysis showed their prognostic significance.

**Conclusion:** Deviations in the thrombogenicity of the vascular endothelium amidst inflammatory changes in the vessel wall during the acute IS period occur in most patients and have prognostic significance.

**Keywords:** Ischemic stroke, vascular endothelium, thrombogenicity, D-dimer, lipid profile, C-reactive protein.

**For citation:** Mikhaylov EV, Pasechnik IN, Baranovskaya OP, Grivko GS. Otsenka trombogennosti sosudistogo endoteliya u patsientov s ishemicheskim insultom v ostrom periode [Evaluation of the thrombogenicity of the vascular endothelium in patients in the acute phase of the ischemic stroke]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(1):33-45. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-33-45>

## ВВЕДЕНИЕ

Как известно, состояние мозгового кровообращения в остром периоде ИИ во многом определяется изменениями функционального состояния сосудистого эндотелия – эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [1, 2], что проявляется прогрессирующим дисбалансом между вазодилатирующими, атромбогенными, ангиопротективными, с одной стороны, и вазоконстрикторными, протромботическими, ангиопролиферативными факторами – с другой [3, 4] и может быть основой возникновения и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний, в том числе ИИ [5].

В последние годы интенсивно изучается роль ЭД и, как следствие, ишемически-гипоксический каскад неблагоприятных патологических событий при возникновении инфаркта мозга [6, 7]. Наибольший научный интерес представляют маркёры, связанные с изменениями соотношения «коагуляция/фибринолиз», которые способствуют протромботическому статусу – фибриноген, D-димер и активность ФФВ [8, 9]. Авторы также указывают и на воспалительный процесс в сосудистой стенке, который возникает задолго до острого периода сосудистых событий [10, 11], поскольку сосудистое воспаление всегда тесно сопряжено с активацией гемостаза и повышенным риском тромбообразования [12, 13], особенно в условиях атеросклеротического поражения сосудов. Однако прогностическая роль отдельных лабораторных маркёров ЭД неясна [14-16], в том числе и по причине многообразия причин и механизмов развития острого ишемического повреждения мозга [17, 18], что свидетельствует о необходимости дальнейшего исследования этого вопроса.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить тромбогенность сосудистого эндотелия на основании анализа лабораторных параметров у пациентов с ИИ в остром периоде в зависимости от подтипа ИИ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе отделения нейрореанимации Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ проведено одноцентровое проспективное исследование нарушений тромбогенности сосудистого эндотелия у пациентов с ИИ в остром периоде.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (протокол заседания от 25.10.2022 № 5/2022), выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г). У пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Если пациент был не способен самостоятельно дать информированное согласие, то оно было получено от законных представителей.

Всем включённым в исследование пациентам было проведено обследование в рамках приказа Минздрава России от 15.11.2012 (в ред. от 21.02.2020) № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми наруше-

## INTRODUCTION

As is known, the condition of cerebral circulation in the acute period of ischemic stroke (IS) is largely determined by changes in the functional condition of the vascular endothelium (endothelial dysfunction, ED) [1, 2]. ED manifests as a progressive imbalance between vasodilatory, atherothrombotic, and angioprotective factors on the one hand, and vasoconstrictive, prothrombotic, and angioproliferative factors on the other [3, 4]. Such an imbalance may underlie the onset and progression of cerebrovascular diseases, including IS [5].

In recent years, the role of ED and, consequently, the ischemic-hypoxic cascade of adverse pathological events in the development of brain infarction has been actively studied [6, 7]. The most significant scientific interest lies in markers associated with changes in the "coagulation/fibrinolysis" balance that contribute to a prothrombotic status, such as fibrinogen, D-dimer, and vWF activity [8, 9]. Researchers also highlight the inflammatory process in the vascular wall, which begins long before the acute phase of vascular events [10, 11], as vascular inflammation is always closely linked to hemostasis activation and an increased risk of thrombosis [12, 13], especially in the presence of atherosclerotic vascular lesions. However, the prognostic role of individual laboratory markers of ED remains unclear [14-16], partly due to the variety of causes and mechanisms underlying acute ischemic brain injury [17, 18], highlighting the need for further research in this area.

## PURPOSE OF THE STUDY

To assess the thrombogenicity of the vascular endothelium based on laboratory parameters in patients with IS during the acute period, depending on the subtype of IS.

## METHODS

A single-center prospective study was conducted at the Neurorehabilitation Department of the Central Clinical Hospital with outpatient services of the Administration of the President of the Russian Federation.

The study was approved by the Local Ethics Committee (protocol No. 5/2022, dated 25.10.2022) and conducted in accordance with the 2013 revision of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Informed consent was obtained from all patients. If a patient could not give informed consent, it was obtained from a legal representative.

All participants underwent examinations as per the order of the Ministry of Health of Russia (No. 928n dated 15.11.2012, with amendments dated 21.02.2020) and the 2022 clinical guidelines for "Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Adults".

The study included 51 patients with IS with an average age of 70 [63;77] years. Among them, 14 (27%) had an atherothrombotic IS subtype, 17 (33%) had a cardioembolic subtype,

ниями мозгового кровообращения», клинических рекомендаций от 2022 года «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых».

В исследование включён 51 пациент с ИИ в среднем возрасте 70 [63;77] лет; у 14 (27%) диагностирован атеротромботический подтип ИИ, у 17 (33%) – кардиоэмболический, у 12 (24%) – лакунарный, у 8 (16%) – неустановленной этиологии (табл. 1 и 2). Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц (женщин – 11, мужчин – 9), сопоставимых по основным антропометрическим параметрам и возрасту с основной группой.

Критерии включения в исследование: подтверждённый впервые диагностированный ИИ кардиоэмболического, атеротромботического и лакунарного генеза в каротидном или вертебробазиллярном бассейнах (по критериям TOAST) в сроки менее 24 ч от начала развития заболевания, подтверждённый методом МСКТ/МРТ головного мозга.

Критериями не включения явились: геморрагический инсульт, спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; хроническая болезнь почек выше II стадии; инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года; эпилепсия; системные заболевания соединительной ткани; в анамнезе онкологические, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, туберкулёз, алкогольная или наркотическая зависимость; острые инфекционные заболевания за 4 недели и менее до исследования; отказ от участия в исследовании.

12 (24%) had a lacunar subtype, and 8 (16%) had an IS of undetermined etiology (Table 1 and 2). The control group consisted of twenty healthy individuals (eleven women, nine men), matched for basic anthropometric parameters and age.

Inclusion criteria: First-time diagnosed IS of cardioembolic, atherothrombotic, and lacunar origin in the carotid or vertebrbasilar circulation (according to the TOAST criteria) within 24 hours from the onset of symptoms, confirmed by CT/MRI.

Exclusion criteria: Hemorrhagic stroke, spontaneous subarachnoid haemorrhage, history of cerebrovascular disease, chronic kidney disease stage II or higher, recent myocardial infarction (within the past year), epilepsy, systemic connective tissue diseases, cancer, decompensated endocrine diseases, tuberculosis, alcohol or drug addiction, acute infections within the last four weeks, refusal to participate in the study.

The clinical course of IS was assessed on Days 1 and 10 using standard scales: the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the Rivermead Mobility Index, and the modified Rankin Scale. The level of comorbidity related to cardiovascular pathology was also evaluated. Signs of chronic heart failure (CHF) were observed in 29 patients (56.9%): in the atherothrombotic subtype – in 9 (64.3%), cardioembolic – in 9 (52.9%), lacunar – in 8 (66.7%), and in IS of undetermined etiology – in 3 (37.5%), with no statistically significant clinical or anthropometric differences between the IS subtypes. All patients received antiplatelet, neu-

**Таблица 1** Характеристика пациентов с ИИ, Ме [Q1;Q3]

**Table 1** Characteristics of patients with IS, Me [Q1;Q3]

Параметры Parameters	Основная группа Main Group (n=51)	Группа контроля Control Group (n=20)	p
Возраст, лет Age, years	70 [63;77]	69.5 [61;74.8]	>0.05
Мужской пол, n (%) Male sex, n (%)	26 (51%)	9 (45%)	>0.05*
Женский пол, n (%) Female sex, n (%)	25 (49%)	11 (55%)	>0.05*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.1 [26;33.7]	28.2 [26.7;30.1]	=0.017
САД, мм Hg SBP, mm Hg	140 [130;167]	125 [120;130]	<0.001
ДАД, мм Hg DBP, mm Hg	80 [80;90]	80 [71.3;80]	=0.002
Шкала NIHSS (1-е сутки), баллы NIHSS scale (1 <sup>st</sup> day), points	4 [2;9]		
Шкала NIHSS (10-е сутки), баллы NIHSS scale (10 <sup>th</sup> day), points	2 [0;5]		
Индекс Ривермид (1-е сутки), баллы Rivermead index (1 <sup>st</sup> day), points	7 [4;12]		
Индекс Ривермид (10-е сутки), баллы Rivermead index (10 <sup>th</sup> day), points	13 [7;14]		
Шкала Рэнкина (1-е сутки), баллы Rankin scale (1 <sup>st</sup> day), points	3 [2;4]		
Шкала Рэнкина (10-е сутки), баллы Rankin scale (10 <sup>th</sup> day), points	2 [0.2;3]		

**Примечания:** ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию Манна-Уитни; \* – по критерию Хи-квадрат Пирсона)

**Notes:** BMI – Body Mass Index, SBP – Systolic Blood Pressure, DBP – Diastolic Blood Pressure, p – statistical significance of differences between the main and control groups (Mann-Whitney test; \* – Pearson's Chi-square test)

**Таблица 2** Характеристика пациентов с ИИ в зависимости от подтипа, Me [Q1;Q3]

**Table 2** Characteristics of patients with IS depending on the subtype, Me [Q1;Q3]

Параметры Parameters	Подтипы ИИ/IS subtypes				p (df=3)
	Атеротром- ботический Atherothrombotic (n=14)	Кардиоэмболи- ческий Cardioembolic (n=17)	Лакунарный Lacunar (n=12)	Неустановлен- ной этиологии Undetermined etiology (n=8)	
Возраст, лет Age, years	68 [63.2;70]	81 [72,5;84,5] p <sub>1</sub> <0.001	71 [44;85] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> =0.024	62.5 [57;69.5] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> =0.001 p <sub>3</sub> >0.05	<0.001
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	10 (71%)	8 (47%) p <sub>1</sub> >0.05*	4 (33%) p <sub>1</sub> =0.048* p <sub>2</sub> >0.05*	4 (50%) p <sub>1</sub> >0.05* p <sub>2</sub> >0.05* p <sub>3</sub> >0.05*	=0.011*
Женский пол, n (%) Female, n (%)	4 (29%)	9 (53%) p <sub>1</sub> >0.05*	8 (67%) p <sub>1</sub> =0.048* p <sub>2</sub> >0.05*	4 (50%) p <sub>1</sub> >0.05* p <sub>2</sub> >0.05* p <sub>3</sub> >0.05*	=0.011*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.9 [30.4;34.2]	29 [26.4;31.1] p <sub>1</sub> =0.022	28.7[25.6;29] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> >0.05	32,2 [28.5;37.2] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> =0.006	=0.002
САД, мм Hg SBP, mm Hg	160 [135;180]	140 [130;158.5]	135 [130;155]	135 [130;165]	>0.05
ДАД, мм Hg DBP, mm Hg	90 [80;100]	80 [72.5;90]	80 [72.5;87.5]	82.5 [80;90]	>0.05
Шкала NIHSS (1-е сутки), баллы NIHSS scale (1 <sup>st</sup> day), points	8 [3.5;9.2]	5 [2;10] p <sub>1</sub> >0.05	1 [0;2] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	4 [2;9.7] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> =0.002	<0.001
Шкала NIHSS (10-е сутки), баллы NIHSS scale (10 <sup>th</sup> day), points	4 [2;7]	3 [1.2;5] p <sub>1</sub> >0.05	0 [0;0] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	1 [0.2;3.5] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> =0.029	<0.001
ρ <sub>0</sub>	=0.003	=0.033	=0.024	>0.05	
Индекс Ривермид (1-е сутки), баллы Rivermead index (1 <sup>st</sup> day), points	7 [4;11]	7 [2;8.5] p <sub>1</sub> >0.05	14 [12;14] p <sub>1</sub> =0.005 p <sub>2</sub> <0.001	5,5 [1.2;10.7] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> =0.003	<0.001
Индекс Ривермид (10-е сутки) Rivermead index (10 <sup>th</sup> day), points	10 [4;14]	9 [3.2;12] p <sub>1</sub> >0.05	15 [13;15] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	14 [7.7;15] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	<0.001
ρ <sub>0</sub>	=0.032	=0.011	=0.005	=0.044	
Шкала Рэнкина (1-е сутки), баллы Rankine scale (1 <sup>st</sup> day), points	3 [2;4]	3 [3;4] p <sub>1</sub> >0.05	2 [1.2;2] p <sub>1</sub> =0.029 p <sub>2</sub> <0.001	4 [3;4] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> <0.001	<0.001
Шкала Рэнкина (10-е сутки), баллы Rankine scale (10 <sup>th</sup> day), points	2.5 [2;4]	2 [2;3.7] p <sub>1</sub> >0.05	0 [0;0] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	1.5 [1;3] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> =0.005	<0.001
ρ <sub>0</sub>	>0.05	=0.005	=0.008	=0.040	

**Примечания:** ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ρ<sub>0</sub> – статистическая значимость различий по шкалам и индексам между 1-ми и 10-ми сутками (по критерию Вилкоксона); p – статистическая значимость различий показателей между всеми подтипами ИИ (по критерию Крускала-Уоллиса; \* – по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц); post hoc: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с атеротромботическим типом ИИ; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с кардиоэмболическим типом ИИ; p<sub>3</sub> – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с лакунарным типом ИИ (post hoc по критерию Данна; \* – по критерию Фишера)

Notes: BMI – Body Mass Index, SBP – Systolic Blood Pressure, DBP – Diastolic Blood Pressure,  $p_0$  – statistical significance of differences in scales and indices between Days 1 and 10 (Wilcoxon test);  $p$  – statistical significance of differences between all ischemic stroke (IS) subtypes (Kruskal-Wallis test; \* – Chi-square test for contingency tables); post hoc:  $p_1$  – statistical significance of differences compared to patients with the atherothrombotic IS subtype;  $p_2$  – statistical significance of differences compared to patients with the cardioembolic IS subtype;  $p_3$  – statistical significance of differences compared to patients with the lacunar IS subtype (post hoc Dunn's test; \* – Fisher's test).

Критерии исключения: инфекционные осложнения, геморрагическое пропитывание ишемического очага (в момент госпитализации и в период наблюдения).

Клиническое течение ИИ оценивали в 1-е и 10-е сутки по общепринятым шкалам: инсульта Национального института здоровья (NIHSS); индексу мобильности Ривермид; модифицированной шкале Рэнкина. Оценивали уровень коморбидности в отношении кардиоваскулярной патологии. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) отмечены в 29 (56,9%): при атеротромботическом подтипе – у 9 (64,3%), кардиоэмболическом – у 9 (52,9%), лакунарном – у 8 (66,7%), при ИИ неустановленной этиологии – у 3 (37,5%) – без статистической значимости клинических и антропологических различий по подтипам ИИ. Все пациенты получали антитромбоцитарную, нейтропротекторную (антиоксиданты), антисекреторную терапию, коррекцию водно-электролитных нарушений, по показаниям – антикоагулянтную, гипотензивную, антиаритмическую терапию. По показаниям пациенты в период госпитализации принимали гиполипидемические препараты.

Оценка лабораторных параметров тромбогенности сосудистого эндотелия включала в себя определение следующих показателей: уровень Д-димера, фибриногена, СРБ, липидного спектра (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности, триглицериды, ЛПОНП, соотношение общего холестерина к ЛПВП), активность ФФВ.

Оценка лабораторных параметров проводилась в целом у пациентов по группе, а также в подгруппах в зависимости от подтипа ИИ. Содержание Д-димера, фибриногена, СРБ оценивалось в 1-е и 10-е сутки наблюдения, активность ФФВ и липидный спектр – только в 1-е сутки.

Забор крови у пациентов, включённых в исследование, проводился в первые 24 часа от начала заболевания. У лиц контрольной группы проводилось взятие крови утром натощак спустя 12-14 часов после приёма пищи из кубитальной вены. Кровь забиралась в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт, в качестве которого использовались 3,8% раствор цитрата натрия и Li-гепарина, и немедленно перемешивалась. Соотношение крови и антикоагулянта – 9,0:1,0.

Исследования проводились непосредственно из свежеприготовленной плазмы, либо замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Гемолизированная плазма исключалась из исследований. Плазма размораживалась однократно перед исследованием, повторная заморозка исключалась.

Плазма крови отделялась путём центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин, не позднее 2 часов после забора крови, путём погружения в медицинскую центрифугу ROTANTA 460 (Hettich, Germany). Затем пробирки помещались в многофункциональный сортер AutoMate 2500 (Beckman Coulter, USA) для сортировки по лабораторным анализаторам. Определение уровня Д-димера и активности ФФВ проводилось на аппарате ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory, USA) с использованием реактивов D-Dimer HS 500 HemosIL и von Willebrand Factor Activity HemosIL соответственно (Instrumentation Laboratory, USA) методом иммунотурбидиметрии, фибриногена – с использованием реактивов Fibrinogen-C XL HemosIL (Instrumentation Laboratory, USA) методом Клаусса. Исследование СРБ проводилось на аппарате AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, USA) с использованием реактивов CRP (Beckman Coulter, USA) методом иммунотурбидиметрии,

antioxidants), antisecretory therapy, and correction of fluid-electrolyte imbalance. Anticoagulant, antihypertensive, and antiarrhythmic therapy was administered as indicated. Patients also received lipid-lowering drugs during hospitalization when necessary.

Laboratory assessment of vascular endothelial thrombogenicity included the following parameters: D-dimer levels, fibrinogen, C-reactive protein (CRP), and lipid profile (total cholesterol, LDL, HDL, atherogenic index, triglycerides, VLDL, and the ratio of total cholesterol to HDL). Von Willebrand factor (vWF) activity was also measured.

Laboratory assessments were conducted for the overall patient group and subgroups based on the IS subtype. D-dimer, fibrinogen, and CRP levels were measured on Days 1 and 10, while vWF activity and lipid profile were assessed only on Day 1.

Blood samples from enrolled patients were collected within the first 24 hours of disease onset. In the control group, blood sampling was performed in the morning after a 12-14-hour fasting period from the cubital vein. Blood was collected into vacuum tubes containing anticoagulants – either 3.8% sodium citrate solution or Li-heparin – and was immediately mixed. The blood-to-anticoagulant ratio was 9.0:1.0.

Analyses were conducted using fresh plasma, or plasma frozen and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ . Hemolyzed plasma was excluded from the study. Plasma was thawed only once before analysis, with repeated freezing strictly avoided.

Plasma separation was performed by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes, no later than 2 hours after blood collection, using a ROTANTA 460 medical centrifuge (Hettich, Germany). The tubes were then placed into the AutoMate 2500 multifunctional sorter (Beckman Coulter, USA) for distribution to laboratory analyzers. D-dimer levels and vWF activity were measured on the ACL TOP 750 analyzer (Instrumentation Laboratory, USA) using D-Dimer HS 500 HemosIL and von Willebrand Factor Activity HemosIL reagents (Instrumentation Laboratory, USA) via immunoturbidimetry. Fibrinogen was analyzed using the Clauss method using Fibrinogen-C XL HemosIL reagents (Instrumentation Laboratory, USA). CRP analysis was performed on the AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, USA) using CRP reagents (Beckman Coulter, USA) via immunoturbidimetry. Lipid profile parameters were assessed using Beckman Coulter reagents (USA) via the colorimetric enzymatic method. LDL, VLDL, atherogenic index, and the total cholesterol-to-HDL ratio were calculated using standard formulas.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 27 (USA). Distribution characteristics were assessed using the Shapiro-Wilk test (for sample sizes  $<50$ ). Group differences for independent samples were evaluated using the Mann-Whitney test. The Kruskal-Wallis test was used for comparing groups based on the IS subtype. Correlations were analyzed using Spearman's rank correlation coefficient (for non-normal distributions), with strength assessed using Chaddock's scale. Data were presented as median and quartiles (25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup>): Me [Q1;Q3].

The sample size was calculated using the formula:  $n=2 \times (\alpha/2 + Z\beta)^2 / (d/SD)^2$ , where  $n$  is sample size;  $\alpha$  and  $\beta$  are Type I and II errors,  $Z\alpha/2$  and  $Z\beta$  are the normal distribution val-

трии, параметров липидного спектра – с использованием реактивов Beckman Coulter, USA, колориметрическим ферментативным методом. Для определения ЛПНП и ЛПОНП, индекса атерогенности, соотношения общего холестерина к ЛПВП использовался общепринятый расчётный метод.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 27 (USA). Характер распределения оценивался по критериям Шапиро-Уилка (при числе наблюдений менее 50). Оценка различий для независимых групп осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения групп по подтипу ИИ применялся метод Крускала-Уоллиса. Для анализа взаимосвязи применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при распределении признака отличного от нормального (Гауссова) с оценкой силы по шкале Чеддока. Данные представлены в виде медианы и квартилей (25-го; 75-го): Me [Q1;Q3].

Объём выборки рассчитывался по следующей формуле:  $n=2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2$ , где  $n$  – численность выборки,  $\alpha$ ,  $\beta$  – ошибки первого и второго рода,  $Z_{\alpha/2}$ ,  $Z_{\beta}$  – значения нормального распределения при соответствующих значениях вероятности,  $d/SD$  – значения клинически значимой разности к среднеквадратическому отклонению. Мощность исследования 80%, ошибка первого рода 5%,  $Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 1,98 + 0,84 = 2,8$ . При минимально допустимом значении  $d/SD$  равным 1 минимальный объём каждой группы должен быть не менее 16 пациентов. С учётом деления основной группы на подтипы ИИ объём выборки был рассчитан так, что доля исследуемых с каждым подтипом ИИ в группе 1 и 2 составляла не менее 15%. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязей и выявления наиболее важных механизмов и факторов нарушения тромбогенности сосудистого эндотелия у пациентов с ИИ в остром периоде был выполнен факторный анализ с вычислением корреляционной матрицы для всех переменных, участвующих в анализе; извлечение факторов осуществлялось методом главных компонент и вращение факторов – методом «Варимакс» для создания упрощённой структуры. Извлечение факторов заключалось в выборе взаимодействующих переменных, чья взаимная корреляция обуславливает наибольшую долю общей дисперсии. Проведён регрессионный анализ с целью получения регрессионного уравнения для описания исхода как для всей группы в целом, так и в зависимости от подтипа. Регрессионная модель представлена в линейном виде.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа исследуемых лабораторных параметров сосудистого эндотелия представлены в табл. 3 и 4. В 1-е и 10-е сутки наблюдения средний уровень Д-димера оказался статистически значимо выше у пациентов с острым ИИ по сравнению с группой контроля. Наибольшие значения показателя отмечены у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ, а также с ИИ неустановленной этиологией, с тенденцией к снижению на 10-е сутки только при кардиоэмболическом подтипе. Активность ФФВ оказалась статистически значимо выше только в подгруппе пациентов с кардиоэмболическим подтипом. Уровень фибриногена в целом по всей группе, а также в подгруппах пациентов оказался в пределах нормы в 1-е сутки и в динамике.

В 1-е сутки наблюдения повышение уровня СРБ не зафиксировано как в целом во всей группе, так и в подгруппах. Однако на 10-е сутки суммарный уровень СРБ был статистически значимо выше, чем в группе контроля. Статистически значимое максимальное значение зафиксировано при атеротромботическом подтипе.

ues at the respective probability levels, and  $d/SD$  is a clinically significant difference divided by the standard deviation. The study power was set at 80%, with a Type I error of 5%, yielding  $Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 1.98 + 0.84 = 2.8$ . With a minimally acceptable  $d/SD$  of 1, the minimum sample size for each group had to be at least 16 patients. Given the division of the main group by the IS subtype, the sample size was calculated to ensure that the proportion of patients with each IS subtype in Groups 1 and 2 was at least 15%. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . To evaluate associations and identify key mechanisms and factors contributing to vascular endothelial thrombogenicity in acute IS, factor analysis was performed using a correlation matrix for all variables in the study. Factor extraction was conducted via the principal component method with Varimax rotation to create a simplified structure. Factor extraction involved selection of interacting variables whose mutual correlation accounted for the largest share of total variance. A regression analysis was conducted to derive regression equations describing outcomes for the entire group and for each IS subtype separately. The regression model was presented in a linear format.

## RESULTS

The results of the analysis of vascular endothelial laboratory parameters are presented in Tables 3 and 4. On Days 1 and 10 of observation, the mean D-dimer level was statistically significantly higher in patients with acute IS compared to the control group. The highest values were observed in patients with the cardioembolic and atherothrombotic IS subtypes and those with IS of undetermined etiology. These tend to decrease by Day 10 only in the cardioembolic subtype. vWF activity was significantly higher only in the subgroup of patients with the cardioembolic IS subtype. The fibrinogen level remained within the normal range for the entire group and the subgroups on Day 1 and throughout the observation period.

On Day 1, no significant increase in CRP levels was observed either in the overall group or the subgroups. However, by Day 10, the overall CRP level was significantly higher than the control group, with the highest statistically significant value recorded in the atherothrombotic IS subtype.

Lipid profile parameters (total cholesterol, VLDL, triglycerides, and the total cholesterol-to-HDL ratio) were significantly higher in the overall group and, as expected, in the atherothrombotic IS subtype. HDL levels were significantly lower in the entire patient group and in the atherothrombotic, cardioembolic IS subtypes and IS of undetermined etiology. The atherogenic index was higher in the overall group, the atherothrombotic IS subtype and IS were of undetermined etiology.

Correlation analysis, both within groups and separately by IS subtype, revealed numerous significant direct correlations of moderate to high strength between all studied endothelial dysfunction laboratory parameters and patient age (strong correlation with D-dimer ( $r=0.92$ ,  $p<0.05$ ) and CRP ( $r=0.9$ ,  $p<0.05$ ); BMI (strong correlation with triglycerides and VLDL ( $r=0.94$ ,  $p<0.05$ )), NIHSS scale scores, Rivermead index, Rankin scale scores (correlations of varying strength for all indicators), and SBP and DBP levels (correlations of varying strength for all parameters).

Factor analysis after rotation identified four major significant IS progression factors: total cholesterol (sum of squared loadings – 0.935), NIHSS scores (sum of squared loadings –

**Таблица 3** Лабораторные параметры оценки тромбогенности сосудистого эндотелия, Ме [Q1;Q3]

**Table 3** Laboratory parameters for assessing vascular endothelial thrombogenicity, Me [Q1;Q3]

Параметры Parameters	Основная группа Main Group (n=51)	Группа контроля Control Group (n=20)	p
Д-димер, г/л (1-е сутки) D-dimer, g/l (Day 1)	835 [554;1322]	398.5 [186.5;510]	<0.001
Д-димер, г/л (10-е сутки) D-dimer, g/l (Day 10)	686 [464; 1193.3]	398.5 [186.5;510]	<0.001
ρ <sub>0</sub>	>0.05	>0.05	
Активность ФФВ, % vFW activity, %	162.7 [112;210.2]	128.5 [85.1;172.9]	>0.05
Фибриноген, г/л (1-е сутки) Fibrinogen, g/l (Day 1)	3.8 [3.5;4.4]	3.7 [3.6;4.3]	>0.05
Фибриноген, г/л (10-е сутки) Fibrinogen, g/l (Day 10)	4 [3.7;4.3]	3.7 [3.6;4.3]	>0.05
ρ <sub>0</sub>	>0.05	>0.05	
СРБ, мг/л (1-е сутки) CRP, mg/l (Day 1)	4.6 [1.8;10.3]	3 [2;5]	>0.05
СРБ, мг/л (10-е сутки) CRP, mg/l (Day 10)	3.9 [2.3;16.1]	3 [2;5]	=0.007
ρ <sub>0</sub>	>0.05	>0.05	
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4.5 [3.6;5.8]	4.5 [4;5]	=0.007
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2.7 [2.1;3.9]	2.2 [1.5;3]	=0.001
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1.2 [1;1.6]	1.9 [1.3;2.1]	=0.001
Индекс атерогенности Atherogenicity index	24 [16;39]	1.4 [1;2.5]	=0.001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1.2 [0.8;2]	1.1 [0.6;1.5]	<0.001
ЛПОНП, ммоль/л VLDL, mmol/l	0.5 [0.4;0.9]	0.5 [0.3;0.7]	<0.001
Соотношение общего холестерина к ЛПВП Total cholesterol to HDL ratio	3.4 [2.6;4.9]	2.4 [2.1;3.5]	=0.001

**Примечания:** ρ<sub>0</sub> – статистическая значимость различий по шкалам и индексам между 1-ми и 10-ми сутками (по критерию Вилкоксона); p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию Манна-Уитни)

**Notes:** ρ<sub>0</sub> – statistical significance of differences in scales and indices between Days 1 and 10 (according to the Wilcoxon test); p – statistical significance of differences in indicators between the main and control groups (according to the Mann-Whitney test)

Значения параметров липидного спектра – общего холестерина, ЛПОНП, триглицеридов, соотношение общего холестерина к ЛПВП – были статистически значимо выше, как в целом по группе, так и, ожидаемо, при атеротромботическом подтипе ИИ. ЛПВП оказались статистически значимо ниже у всей группы пациентов, а также при атеротромботическом, кардиоэмболическом подтипах и ИИ неустановленной этиологии. Индекс атерогенности оказался выше в целом по группе, а также при атеротромботическом подтипе и ИИ неустановленной этиологии.

При проведении корреляционного анализа как в группах, так и отдельно по подтипам ИИ, выявлены многочисленные прямые достоверные заметной и высокой силы взаимосвязи между всеми изучаемыми лабораторными показателями ЭД с возрастом пациента (высокой силы с Д-димером (r=0,92, p<0,05) и СРБ (r=0,9, p<0,05), ИМТ (высокой силы с триглицеридами и ЛПОНП (r=0,94, p<0,05), шкалами NIHSS, индексом Ривермид, Рэнкина (разной силы у всех показатели), уровнем САД, ДАД (разной силы у всех показателей).

По результатам факторного анализа после вращения было выделено 4 ведущих значимых фактора течения ИИ – общий холе-

0.829), CRP (sum of squared loadings – 0.856), and HDL (sum of squared loadings – 0.629). Each of these factors included lipid profile parameters, clinical scales for assessing neurological deficits, D-dimer levels, vWF activity, BMI, and age with high factor loadings.

Based on these findings, a regression analysis was conducted to identify predictors of unfavorable outcomes for both the entire group and specific IS subtypes.

The outcome model for acute-phase IS includes the following parameters:

- **For all IS patients:** CRP (y=-0.0067x), vWF activity (y=-0.0007x).
- **For atherothrombotic IS:** D-dimer (y=-0.0008x), vWF activity (y=0.0041x), HDL (y=0.8394x), total cholesterol-to-HDL ratio (y=0.8394x), VLDL (y=0.0001x).
- **For cardioembolic IS:** D-dimer (y=0.0001x), vWF activity (y=-0.0041x), atherogenic index (y=0.1556x), total cholesterol-to-HDL ratio (y=-0.5071x).

**Таблица 4** Лабораторные параметры оценки тромбогенности сосудистого эндотелия в зависимости от подтипа ИИ, Me [Q1;Q3]

**Table 4** Laboratory parameters for assessing the thrombogenicity of vascular endothelium depending on the subtype of IS, Me [Q1;Q3]

Параметры Parameters	Подтипы ИИ/IS subtypes				p (df=3)
	Атеротромботический Atherothrombotic (n=14)	Кардиоэмболический Cardioembolic (n=17)	Лакунарный Lacunar (n=12)	Неустановленной этиологии Undetermined etiology (n=8)	
Д-димер, г/л (1-е сутки) D-dimer, g/l (Day 1)	819 [412;937]	1521 [759;6558] p <sub>1</sub> =0.030	536.5[277;1141] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> =0.001	870 [702.8;1640.3] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	=0.009
Д-димер, г/л (10-е сутки) D-dimer, g/l (Day 10)	987 [456.3; 1089]	882.5 [570.5; 1962] p <sub>1</sub> >0.05	449 [297;522] p <sub>1</sub> =0.025 p <sub>2</sub> =0.002	1171.5 [681.3;5012.3] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> <0.001	=0.002
p <sub>0</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Активность ФФВ, % vFW activity, %	152.8 [112;182]	210.2 [153.9;240.5] p <sub>1</sub> >0.05	151.4 [87.5;72.7] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> =0.009	140.4 [94;222.9] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	=0.041
Фибриноген, г/л (1-е сутки) Fibrinogen, g/l (Day 1)	4.2 [4;4.5]	3.6 [3.3;4.2] p <sub>1</sub> =0.044	3.5 [3.5;3.6] p <sub>1</sub> =0.014 p <sub>2</sub> >0.05	4.3 [3.3;5.6] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	=0.041
Фибриноген, г/л (10-е сутки) Fibrinogen, g/l (Day 10)	4.1 [3.6;4.8]	3.8 [3.6;4.1]	4.3 [3.8;4.4]	4 [3.8;4.3]	>0.05
p <sub>0</sub>	>0.05	>0.05	=0.011	>0.05	
СРБ, мг/л (1-е сутки) CRP, mg/l (Day 1)	6.6 [3.7;10.8]	5.7 [2.1;10.5]	0.6 [0.5;9.3]	2.8 [1.9;34.4]	>0.05
СРБ, мг/л (10-е сутки) CRP, mg/l (Day 10)	6.2 [2.5;17.6]	8.4 [4.1;21.7] p <sub>1</sub> >0.05	2.3 [0.7;3.3] p <sub>1</sub> =0.008 p <sub>2</sub> <0.001	6.6 [2.2;66.6] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> =0.020	=0.007
p <sub>0</sub>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	6 [4.7;6.9]	4.2 [3.6;5.2] p <sub>1</sub> =0.008	3.1 [2.9;4.5] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> >0.05	4.4 [3.5;5.6] p <sub>1</sub> =0.036 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	=0.003
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	4.2 [2.6;4.6]	2.4 [1.8;3.3] p <sub>1</sub> =0.005	2.1 [1.4;2.9] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> >0.05	2.5 [1.7;4] p <sub>1</sub> =0.034 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	=0.003
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1.2 [1;1.3]	1.3 [1.1;1.6] p <sub>1</sub> >0.05	1.9 [1.2;2] p <sub>1</sub> =0.004 p <sub>2</sub> =0.050	1.3 [0.9;1.4] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> =0.033	=0.030
Индекс атерогенности Atherogenicity index	4.7 [2.9;5.3]	2.4 [1.9;2.9] p <sub>1</sub> =0.003	1.4 [1.4;1.6] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> =0.002	3.3 [2.1;3.8] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> <0.001	<0.001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	2.2 [1.4;2.4]	0.9 [0.8;1.3] p <sub>1</sub> <0.001	0.8 [0.6;1.2] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> >0.05	1.3 [0.7;1.9] p <sub>1</sub> =0.022 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	<0.001
ЛПОНП, ммоль/л VLDL, mmol/l	1 [0.6;1.1]	0.4 [0.3;0.6] p <sub>1</sub> <0.001	0.4 [0.3;0.5] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> >0.05	0.6 [0.3;0.9] p <sub>1</sub> =0.022 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> >0.05	<0.001
Соотношение общего холестерина к ЛПВП Total cholesterol to HDL ratio	5.7 [3.9;6.3]	3.4 [3;4] p <sub>1</sub> =0.005	2.4 [2.4;2.6] p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> =0.002	4.3 [3.1;4.8] p <sub>1</sub> >0.05 p <sub>2</sub> >0.05 p <sub>3</sub> <0.001	<0.001



**Примечания:**  $p_0$  – статистическая значимость различий по шкалам и индексам между 1-ми и 10-ми сутками (по критерию Вилкоксона);  $p$  – статистическая значимость различий показателей между всеми подтипами ИИ (по критерию Крускала-Уоллиса); *post hoc*:  $p_1$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с атеротромботическим типом ИИ;  $p_2$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с кардиоэмболическим типом ИИ;  $p_3$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у пациентов с лакунарным типом ИИ (*post hoc* по критерию Данна)

**Notes:**  $p_0$  – statistical significance of differences in scales and indices between Days 1 and 10 (Wilcoxon test);  $p$  – statistical significance of differences in parameters among all IS subtypes (Kruskal-Wallis test); *post hoc*:  $p_1$  – statistical significance of differences compared to patients with the atherothrombotic IS subtype;  $p_2$  – statistical significance of differences compared to patients with the cardioembolic IS subtype;  $p_3$  – statistical significance of differences compared to patients with the lacunar IS subtype (Dunn's *post hoc* test)

стерин (сумма квадратов нагрузок – 0,935), баллы по шкале NIHSS (сумма квадратов нагрузок – 0,829), СРБ (сумма квадратов нагрузок – 0,856) и ЛПВП (сумма квадратов нагрузок – 0,629), в структуру каждого из которых с высокими факторными нагрузками вошли параметры липидного спектра, клинические шкалы оценки неврологического дефицита, уровень Д-димера, активность ФФВ, ИМТ, возраст.

Далее на основании полученных данных проведён регрессионный анализ для получения предикторов неблагоприятного исхода как для всей группы в целом, так и в зависимости от подтипа ИИ.

Модель исхода для ИИ в остром периоде включает в себя следующие показатели:

- СРБ ( $y=-0,0067x$ ), активность ФФВ ( $y=-0,0007x$ ).
- **При атеротромботическом подтипе** – Д-димер ( $y=-0,0008x$ ), активность ФФВ ( $y=0,0041x$ ), ЛПВП ( $y=0,8394x$ ), соотношение общего холестерина к ЛПВП ( $y=0,8394x$ ), ЛПОНП ( $y=0,0001x$ ).
- **При кардиоэмболическом подтипе** – Д-димер ( $y=0,0001x$ ), активность ФФВ ( $y=-0,0041x$ ), индекс атерогенности ( $y=0,1556x$ ), соотношение общего холестерина к ЛПВП ( $y=-0,5071x$ ).
- **При лакунарном подтипе** – ЛПНП ( $y=0,0001x$ ), индекс атерогенности ( $y=0,0001x$ ), триглицериды ( $y=0,0001x$ ), соотношение общего холестерина к ЛПВП ( $y=0,0001x$ ), ЛПОНП ( $y=0,0001x$ ).
- **При ИИ неустановленной этиологии** – СРБ ( $y=-0,0075x$ ), Д-димер ( $y=-0,0002x$ ), ЛПВП ( $y=0,0001x$ ), индекс атерогенности ( $y=0,0001x$ ), триглицериды ( $y=0,0001x$ ), соотношение общего холестерина к ЛПВП ( $y=0,1628x$ ).

## Обсуждение

Целью данного исследования явилась оценка тромбогенности сосудистого эндотелия с применением лабораторных параметров (содержание Д-димера, фибриногена, СРБ, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, индекса атерогенности, триглицеридов, ЛПОНП, соотношение общего холестерина к ЛПВП, активность ФФВ) у пациентов с ИИ в остром периоде в зависимости от подтипа ИИ, в чём и состояла новизна и актуальность исследования. Оценка проводилась у 51 пациента с подтверждённым впервые диагностированным ИИ в среднем возрасте 70 [63;77] лет с атеротромботическим – 14 (27%), кардиоэмболическим – 17 (33%), лакунарным – 12 (24%) и подтипом ИИ неустановленной этиологии – 8 (16%) и у 20 лиц контроля.

При поступлении в 1-е сутки ИИ отмечалось ожидаемое уменьшение атеротромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки по показателям уровня Д-димера, активности ФФВ, главным образом, у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ, что согласуется с литературными данными и, очевидно, связано с наличием протромботического профиля у пациентов с кардиоэмболизмом и провоспалительного – у пациентов с атеротромботическим инсультом [8, 14, 16].

- **For lacunar IS:** LDL ( $y=0.0001x$ ), atherogenic index ( $y=0.0001x$ ), triglycerides ( $y=0.0001x$ ), total cholesterol-to-HDL ratio ( $y=0.0001x$ ), VLDL ( $y=0.0001x$ ).
- **For IS of undetermined etiology:** CRP ( $y=-0.0075x$ ), D-dimer ( $y=-0.0002x$ ), HDL ( $y=0.0001x$ ), atherogenic index ( $y=0.0001x$ ), triglycerides ( $y=0.0001x$ ), total cholesterol-to-HDL ratio ( $y=0.1628x$ ).

## DISCUSSION

This study aimed to assess endothelial thrombogenicity using laboratory parameters (D-dimer, fibrinogen, CRP, total cholesterol, LDL, HDL, atherogenic index, triglycerides, VLDL, total cholesterol/HDL ratio, vWF activity) in patients with acute IS, depending on the IS subtype. This is the novelty and relevance of the study. The assessment was conducted in 51 patients with first-time diagnosed IS (mean age 70 [63;77] years): atherothrombotic – 14 (27%), cardioembolic – 17 (33%), lacunar – 12 (24%), and IS of undetermined etiology – 8 (16%), along with 20 control subjects.

On the 1<sup>st</sup> day, there was an expected reduction in the atherothrombotic properties of the vascular wall endothelium, indicated by D-dimer levels and vWF activity, particularly in cardioembolic and atherothrombotic IS subtypes. This is consistent with literature data and is likely due to the prothrombotic profile in cardioembolic IS and the pro-inflammatory profile in atherothrombotic stroke [8, 14, 16].

vWF activity was elevated in all IS subtypes, indicating a strong thrombogenic predisposition of the vascular wall. It was statistically significantly higher in the cardioembolic subtype, suggesting an etiological mechanism of stroke, as increased vWF is considered a key hypercoagulation predictor [17-20]. It is worth noting that a statistically significant increase in the level of D-dimer was recorded in cases of IS of unknown etiology, with a tendency to rise on the 10th day of observation. According to studies, this is the most accurate prognostic marker for early neurological deterioration, the risk of recurrent strokes, as well as mortality [21].

Lipid profile parameters were statistically significantly higher in the atherothrombotic subtype and the overall group, reflecting atherosclerosis-driven dyslipidemia as a precursor to IS [22].

No elevated fibrinogen levels were observed at admission or dynamically, and no correlation was found between fibrinogen and neurological deficit scales, consistent with literature data [14]. However, another parameter of vascular thrombogenicity – D-dimer, both upon admission and in dynamics on the 10<sup>th</sup> day – was statistically significantly higher in patients with acute IS, especially in those with cardioembolic and atherothrombotic subtypes of IS, and IS of unknown etiology. This increase persisted throughout the 10-day observation period, reflecting the prothrombotic potential of the vascular wall over time. At the same time, the increase in the CRP level, although

Активность ФФВ была повышена при всех подтипах ИИ, отражая выраженную «настроенность» сосудистой стенки в отношении тромбообразования; статистически значимо выше показатель был при кардиоэмболическом подтипе, что может указывать, в том числе, и на этиологический механизм инсульта, поскольку увеличение содержания этого показателя в плазме крови можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции [17-20]. Стоит отметить, что зафиксировано статистически значимое повышение уровня Д-димера при ИИ неустановленной этиологии с тенденцией к повышению на 10-е сутки наблюдения, что, согласно исследованиям, является самым точным прогностическим маркером раннего неврологического ухудшения, риска повторных инсультов, а также смертности [21].

Показатели липидного спектра, ожидаемо, были статистически значимо выше при атеротромботическом подтипе, равно как и в целом по группе, отражая закономерную дислипидемию, являющуюся основой атеросклероза сосудов и предшествующую ИИ [22].

У всех обследованных пациентов не выявлено превышение значения фибриногена, как при поступлении, так и в динамике. Кроме того, не зафиксировано корреляционных связей фибриногена с клиническими шкалами неврологического дефицита, что в целом согласуется с литературными данными [14]. Тем не менее, другой параметр тромбогенности сосуда – Д-димер как при поступлении, так и в динамике на 10-е сутки оказался статистически значимо выше у пациентов с острым ИИ, особенно у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ, ИИ неустановленной этиологией, и сохранялся на протяжении периода наблюдения 10 суток, отражая протромботический потенциал сосудистой стенки и в динамике. При этом увеличение показателя СРБ, хотя и в разной степени при подтипах ИИ, отражает воспалительные изменения сосудистой стенки, подтверждая ключевое значение в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения сосудистого воспаления [23], и, как следствие, рост тромбогенности по динамике показателей Д-димера и ФФВ в нашем исследовании.

Практически важно, что параметры ЭД – Д-димер, активность ФФВ, СРБ и липидный спектр имели статистически значимые корреляции с возрастом, АД, клиническими шкалами неврологического дефицита. Результаты факторного анализа подтвердили прогностическую значимость при ИИ оценки параметров дислипидемии (общего холестерина и ЛПВП), воспаления по уровню СРБ, тромбогенности сосудистой стенки по уровню Д-димера и активности ФФВ.

В то же время у нашего исследования есть ряд ограничений, основным из которых является малый объём выборки. Кроме того, исследование проведено на базе одного центра.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отклонения тромбогенности сосудистого эндотелия на фоне воспалительных изменений стенки сосуда в остром периоде ИИ встречаются у большинства пациентов с преимущественно атеротромботическим и кардиоэмболическим его подтипами. Наиболее значимыми в отношении прогнозирования клинического течения ИИ, согласно результатам факторного и регрессионного анализа, в проведённом исследовании являются оценки показателей Д-димера, СРБ, общего холестерина, ЛПВП и активность ФФВ.

to varying degrees in the IS subtypes, reflects inflammatory changes in the vascular wall, confirming the key role of vascular inflammation during the acute phase of ischemic cerebrovascular events [23], and, consequently, the increase in thrombogenicity as reflected by the dynamic changes in D-dimer and vWF activity in our study.

Practically, it is essential that ED parameters (D-dimer, vWF activity, CRP, and lipid profile) had statistically significant correlations with age, blood pressure, and clinical scales of neurological deficit. The results of the factor analysis confirmed the prognostic significance of assessing parameters of dyslipidemia (total cholesterol and HDL), inflammation (CRP levels), and vascular thrombogenicity (D-dimer levels and vWF activity) in IS.

At the same time, our study has several limitations, the main one being the small sample size. Additionally, the study was conducted at a single center.

## CONCLUSION

Endothelial thrombogenicity abnormalities in the acute IS period occur predominantly in atherothrombotic and cardioembolic subtypes driven by vascular wall inflammation. Factor and regression analysis confirmed that D-dimer, CRP, total cholesterol, HDL, and vWF activity were the most significant predictors of IS progression.

## ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Пеплоу ФВ, Мартинес Б, Дамбинова СА. Биомаркеры инсульта. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 512 с.
1. Peplou FV, Martines B, Dambinova SA. *Biomarkery insul'ta [Stroke biomarkers]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2022. 512 p.
2. Пирадов МА, Максимова МЮ, Танашян ММ. Инсульт: пошаговая инструкция. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288 с.
2. Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. *Insul't: poshagovaya instruktsiya [Stroke: Step-by-step guidelines]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2020. 288 p.
3. Суслина ЗА, Танашян ММ, Домашенко МА, Ионова ВГ, Чечёткин АО. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. *Клиническая неврология*. 2008;1(2):4-11.
3. Suslina ZA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Ionova VG, Chechotkin AO. *Disfunktsiya endoteliiya pri ishemicheskikh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya [Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke]. Klinicheskaya nevrologiya*. 2008;1(2):4-11.
4. Гончар ИА, Степанова ЮИ, Прудывус ИС. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга. Минск, Беларусь: БелМАПО; 2013. 512 с.
4. Gonchar IA, Stepanova Yul, Prudyvus IS. *Biohimicheskie prediktory i markery infarkta golovnogo mozga [Biochemical predictors and brain infarction markers]*. Minsk, Belarus: BelMAPO; 2013. 512 p.
5. Степанова ТВ, Иванов АН, Терешкина НЕ, Попыхова ЭБ, Лагутина ДД. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34-41. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41>
5. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popykhova EB, Lagutina DD. *Markery endotelial'noy disfunktsii: patogeneticheskaya rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury) [Markers of endothelial dysfunction: Pathogenetic role and diagnostic significance]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;64(1):34-41. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41>
6. Танашян ММ, Антонова КВ, Спрышков НЕ, Панина АА. Метаболические маркеры цереброваскулярной патологии. *Терапия*. 2024;5:84-95. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.5.84-92>
6. Tanashyan MM, Antonova KV, Spryshkov NE, Panina AA. *Metabolicheskie markery tserebrovaskulyarnoy patologii [Metabolic markers of cerebrovascular pathology]. Terapiya*. 2024;5:84-95. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.5.84-92>
7. Стаховская ЛВ. Неотложные состояния в неврологии. Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2021. 240 с.
7. Stakhovskaya LV. *Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii [Medical emergencies in neurology]*. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2021. 240 p.
8. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):986-92. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.230870>
8. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. *Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):986-92. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.230870>
9. Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. Von Willebrand factor and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(7):1285-94. <https://doi.org/10.1111/jth.13696>
9. Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. *Von Willebrand factor and inflammation. Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(7):1285-94. <https://doi.org/10.1111/jth.13696>
10. Malone K, Amu S, Moore AC, Waeber C. Immunomodulatory therapeutic strategies in stroke. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:630. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00630>
10. Malone K, Amu S, Moore AC, Waeber C. *Immunomodulatory therapeutic strategies in stroke. Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:630. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00630>
11. Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, Kissel L, Hernandez G, Sandor M, Fabry Z. Immune responses in stroke: How the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? *Immunology*. 2018;154(3):363-76. <https://doi.org/10.1111/imm.12918>
11. Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, Kissel L, Hernandez G, Sandor M, Fabry Z. *Immune responses in stroke: How the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? Immunology*. 2018;154(3):363-76. <https://doi.org/10.1111/imm.12918>
12. Стрельникова МВ, Синеглазова АВ. Взаимосвязь воспаления и окислительного стресса с тяжестью острого коронарного синдрома у мужчин. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;3. <https://doi.org/10.17513/spno.29803>
12. Strelnikova MV, Sineglazova AV. *Vzaimosvyaz' vospaleniya i oksislitel'nogo stressa s tyazhest'yu ostrogo koronarnogo sindroma u muzhchin [Relationship of inflammation and oxidative stress with severity of myocardial injury in acute coronary syndrome in men]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;3. <https://doi.org/10.17513/spno.29803>
13. Favate AS, Younger DS. Epidemiology of ischemic stroke. *Neurologic Clinics*. 2016;34(4):967-80. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.013>
13. Favate AS, Younger DS. *Epidemiology of ischemic stroke. Neurologic Clinics*. 2016;34(4):967-80. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.013>
14. Pecheva M, Deneva T, Zahariev Z. The role of fibrinogen in acute ischemic stroke. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2020;55(1):74-80. <https://doi.org/10.5603/pjnns.a2020.0094>
14. Pecheva M, Deneva T, Zahariev Z. *The role of fibrinogen in acute ischemic stroke. Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2020;55(1):74-80. <https://doi.org/10.5603/pjnns.a2020.0094>
15. Левашова ОА, Орлова ЕА, Золкормяев ИГ, Микюляк НИ, Моисеев ЯП. Оценка цитокинового профиля С-реактивного белка и уровня глюкозы крови у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. *Медицинские науки. Патологическая физиология*. 2020;3:133-43. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-3-12>
15. Levashova OA, Orlova EA, Zolkornyaev IG, Mikulyak NI, Moiseev YaP. *Otsenka tsitokinovogo profilya Ts-reaktivnogo belka i urovnya glyukozy krovi u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom v ostrom periode zaboлевaniya [The assessment of cytokine profile, C-reactive protein and glucose level in patients with ischemic stroke in the acute period of disease]. Meditsinskie nauki. Patologicheskaya fiziologiya*. 2020;3:133-43. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-3-12>
16. Rosario M, Fonseca AC. Update on biomarkers associated with large-artery atherosclerosis stroke. *Biomolecules*. 2023;13(8):1251. <https://doi.org/10.3390/biom13081251>
16. Rosario M, Fonseca AC. *Update on biomarkers associated with large-artery atherosclerosis stroke. Biomolecules*. 2023;13(8):1251. <https://doi.org/10.3390/biom13081251>
17. Черваев АА, Буцких МГ, Галагудза ММ. Механизмы нейрососудистого сопряжения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023;2:67-73. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73>
17. Chervaev AA, Butskikh MG, Galagudza MM. *Mekhanizmy neyrososudistogo sopryazheniya [Mechanisms of neurovascular coupling]. Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2023;2:67-73. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73>
18. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:6454. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>
18. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. *Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:6454. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>
19. Чернова ЕВ. Фактор Виллебранда. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018;4:73-80. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473-80>
19. Chernova EV. *Faktor VILLEBRANDA [Von Willebrand factor]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2018;4(10):73-80. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473-80>
20. Вериге ЯИ, Демко ИВ, Петрова ММ, Собко ЕА, Мамаева МГ. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;5:23-8.
20. Verigo Yal, Demko IV, Petrova MM, Sobko EA, Mamaeva MG. *Faktor VILLEBRANDA i ego rol' v disfunktsii endoteliiya pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Von Willebrand factor and its role in endothelial dysfunction in coronary heart disease]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014;5:23-8.

21. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Mo H, et al. Predictors of 30-day mortality and the risk of recurrent systemic thromboembolism in cancer patients suffering acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172793>
22. Zhou D, Liu X, Lo K, Huang Y, Feng Y. The effect of total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio on mortality risk in the general population. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1012383. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1012383>
23. Амелина ИП, Соловьёва ЕЮ. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):106-14. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>
21. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Mo H, et al. Predictors of 30-day mortality and the risk of recurrent systemic thromboembolism in cancer patients suffering acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172793>
22. Zhou D, Liu X, Lo K, Huang Y, Feng Y. The effect of total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio on mortality risk in the general population. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1012383. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1012383>
23. Amelina IP, Solovyova EYu. Okislitel'nyy stress i vospalenie kak zven'ya odnoy tsepi u bol'nykh s khronicheskimi tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami [Oxidative stress and inflammation as links in a chain in patients with chronic cerebrovascular diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):106-14. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041106>

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Михайлов Евгений Викторович**, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимация), Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
 Researcher ID: LJK-4348-2024  
 ORCID ID: 0009-0001-6696-9020  
 E-mail: evvmix@mail.ru

**Пасечник Игорь Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ  
 Researcher ID: K-3814-2015  
 Scopus ID: 7004439316  
 ORCID ID: 0000-0002-8121-4160  
 SPIN-код: 4433-1418  
 Author ID: 93463  
 E-mail: pasigor@yandex.ru

**Барановская Оксана Петровна**, кандидат биологических наук, заведующая клинической диагностической лабораторией, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
 ORCID ID: 0009-0007-0731-9195  
 E-mail: mimibop@mail.ru

**Гривко Глеб Сергеевич**, студент 5 курса факультета «Лечебное дело», Оренбургский государственный медицинский университет  
 ORCID ID: 0009-0003-3094-1936  
 E-mail: glebbgriffko@mail.ru

#### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования, а также грантов авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

#### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Михайлов Евгений Викторович**  
 заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимация), Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15  
 Тел. +7 (917) 5042486  
 E-mail: evvmix@mail.ru

### AUTHORS' INFORMATION

**Mikhaylov Evgeniy Viktorovich**, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department (Neurointensive Care), Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation  
 Researcher ID: LJK-4348-2024  
 ORCID ID: 0009-0001-6696-9020  
 E-mail: evvmix@mail.ru

**Pasechnik Igor Nikolaevich**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Central State Medical Academy of Administrative Directorate of the President of the Russian Federation  
 Researcher ID: K-3814-2015  
 Scopus ID: 7004439316  
 ORCID ID: 0000-0002-8121-4160  
 SPIN: 4433-1418  
 Author ID: 93463  
 E-mail: pasigor@yandex.ru

**Baranovskaya Oksana Petrovna**, Candidate of Biological Sciences, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation  
 ORCID ID: 0009-0007-0731-9195  
 E-mail: mimibop@mail.ru

**Grivko Gleb Sergeevich**, Student of the Faculty of «General Medicine», Orenburg State Medical University  
 ORCID ID: 0009-0003-3094-1936  
 E-mail: glebbgriffko@mail.ru

#### Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Mikhaylov Evgeniy Viktorovich**  
 Head of Anesthesiology and Intensive Care Department (Neurointensive Care), Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation

121359, Russian Federation, Moscow, Marshal Timoshenko str., 15  
 Tel.: +7 (917) 5042486  
 E-mail: evvmix@mail.ru

## ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: МЕВ, ПИН  
Сбор материала: БОП  
Статистическая обработка данных: ГГС  
Анализ полученных данных: МЕВ, БОП, ГГС  
Подготовка текста: МЕВ  
Редактирование: ПИН  
Общая ответственность: МЕВ

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MEV, PIN  
Data collection: BOP  
Statistical analysis: GGS  
Analysis and interpretation: MEV, BOP, GGS  
Writing the article: MEV  
Critical revision of the article: PIN  
Overall responsibility: MEV

*Поступила* 02.10.24  
*Принята в печать* 27.02.25

*Submitted* 02.10.24  
*Accepted* 27.02.25