

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-005.4:616.379-008.64



Лабораторные биомаркеры — предикторы прогноза исходов ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

О. В. Петухова¹, С. Н. Янишевский², С. Г. Щербак^{1,3},
А. М. Сарана³, А. Ю. Асиновская^{1,3}, С. В. Макаренко^{1,3},
О. С. Попов^{1,3}, Н. Н. Сушенцева¹, С. В. Апалько^{1,3}

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Сестрорецк, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Петухова Ольга Владимировна,
СПб ГБУЗ «Городская больница № 40
Курортного района»,
ул. Борисова, 9, лит. Б, Сестрорецк,
Санкт-Петербург, Россия, 197706.
Тел.: +7(812)200-16-88
E-mail: b40@zdrav.spb.ru

Статья поступила в редакцию
22.01.25 и принята к печати 19.03.25.

Резюме

Актуальность. Ишемический инсульт (ИИ) у пациентов с сахарным диабетом 2-го (СД 2) типа характеризуется более тяжелым течением и худшими по сравнению с лицами без диабета функциональными исходами, что повышает количество инвалидизированных к окончанию госпитализации пациентов. Прогнозирование исхода инсульта при поступлении пациента в стационар может помочь в оптимизации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий и улучшить качество его лечения. Использование лабораторных биомаркеров (ЛБМ) в прогнозировании исхода ИИ является перспективным направлением современной медицины. **Цель исследования** — создать прогностическую модель исхода нелакунарного ИИ (НЛИИ) у пациентов с СД 2-го типа на основании исследования ЛБМ. **Материалы и методы.** Исследованы концентрации 78 ЛБМ в сыворотке крови 55 выживших к окончанию госпитализации пациентов с НЛИИ и СД 2-го типа. С помощью машинного обучения (МО) выполнен поиск взаимосвязи уровней ЛБМ при поступлении в стационар с исходами острого периода ИИ. **Результаты.** Выявлены пороговые концентрации интерлейкина (IL)-13 (3,605 пг/мл), IL-6 (1,47 пг/мл), апополипротеина СII (1516000000,0 нг/мл), растворимого рецептора IL-4 (581,912 пг/мл) и синдекана 4 (26,785 нг/мл), определяющие функциональный исход ИИ, а также пороговые значения субъединицы альфа растворимого рецептора IL-2 (480,802 пг/мл), IL-21 (1,024 пг/мл), белка 15, содержащего домен дезинтегрин и металлопротеиназы (3076,733 пг/мл), растворимого рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (16300,003 пг/мл), определяющие неврологический исход ИИ у пациентов с СД 2-го типа. Предложены модели прогнозирования функционального и неврологического исхода ИИ у пациентов с СД 2-го типа. **Заключение.** Исследование ЛБМ может являться полезным вспомогательным инструментом прогнозирования исходов НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа, что создает потенциальные возможности для реализации персонализированного подхода к ведению таких пациентов и улучшения качества их лечения.

Ключевые слова: биомаркеры, прогноз, ишемический инсульт, функциональный исход, неврологический исход, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Петухова О. В., Янишевский С. Н., Щербак С. Г., Сарана А. М., Асиновская А. Ю., Макаренко С. В., Попов О. С., Сушенцева Н. Н., Апалько С. В. Лабораторные биомаркеры — предикторы прогноза исходов ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2025;31(1):19–33. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2483>. EDN: XIYRTK

Laboratory biomarkers — predictors of the prognosis of ischemic stroke outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus

O. V. Petukhova¹, S. N. Yanishevsky², S. G. Scherbak^{1,3}, A. M. Sarana^{1,3}, A. Yu. Asinovskaya^{1,3}, S. V. Makarenko^{1,3}, O. S. Popov^{1,3}, N. N. Sushentseva¹, S. V. Apalko^{1,3}

¹ Saint-Petersburg State-financed health-care establishment “City hospital № 40 of Kurortny district” (SPB GBUZ “City hospital № 40”)

² Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Olga V. Petukhova,
Saint-Petersburg State-financed
health-care establishment
“City hospital № 40 of Kurortny district”
(SPB GBUZ “City hospital № 40”),
District, 9 Borisov str.,
B litera, Sestroretsk, 197706 Russia.
Phone: +7(812)200–16–88
E-mail: b40@zdrav.spb.ru

Submitted 22 January 2025;
accepted 19 March 2025.

Abstract

Background. Ischemic stroke (IS) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) is characterized by a more severe course and worse functional outcomes compared to individuals without diabetes, which increases the number of patients disabled by the end of hospitalization. Predicting the outcome of stroke upon admission to hospital can help optimize treatment, diagnostic and rehabilitation measures and improve the quality of treatment. The use of laboratory biomarkers (LBM) in predicting the outcome of IS is a promising area of modern medicine. **Objective.** To create a prognostic model for the outcome of non-lacunar ischemic stroke (NIIS) in patients with DM 2 based on the LBM study. **Design and methods.** We studied the serum concentrations of 78 LBM in 55 patients with DM 2 admitted to the hospital due to the development of NIIS. Machine learning (ML) was used to search for a relationship between LBM levels at the time of patient admission to hospital and outcomes of the acute period of stroke. **Results.** We established the threshold concentrations of interleukin (IL)-13 (3,605 pg/mL), IL-6 (1,47 pg/mL), apolipoprotein CII (1516000000,0 ng/mL), soluble IL-4 receptor (581,912 pg/mL) and syndecan 4 (26,785 ng/mL) that determine the functional outcome of IS, as well as the threshold values of the alpha subunit of the soluble IL-2 receptor (480,802 pg/mL), IL-21 (1,024 pg/mL), protein 15 containing a disintegrin and metalloproteinase domain (3076,733 ng/mL), soluble vascular endothelial growth factor receptor 2 (16,300,003 pg/mL) that determine the neurological outcome of IS in patients with DM 2. Models for predicting the functional and neurological outcome of IS in patients with DM 2 are proposed. **Conclusion.** LBM research can be a useful auxiliary tool for predicting the outcomes of NIIS in patients with DM 2, which provides opportunities for implementing a personalized approach to the management of these patients and improving the quality of their treatment.

Key words: biomarkers, prognosis, ischemic stroke, functional outcome, neurological outcome, type 2 diabetes mellitus

For citation: Petukhova OV, Yanishevsky SN, Scherbak SG, Sarana AM, Asinovskaya AY, Makarenko SV, Popov OS, Sushentseva NN, Apalko SV. Laboratory biomarkers — predictors of the prognosis of ischemic stroke outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(1):19–33. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2483>. EDN: XIYRTK

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из наиболее частых причин смертности (4-е место) и инвалидизации в мире [1]. Так, среди заболевших инсультом спустя 1 год нетрудоспособными остаются 43 %, а спустя 2 года — 33 % пациентов [2], что свидетельствует о тяжелом социально-экономическом бремени ИИ для системы мирового здравоохранения.

Высокая распространенность ИИ обусловлена наличием большого количества модифицируемых факторов его риска, среди которых особая роль отводится сахарному диабету 2-го типа (СД 2). СД 2 снижает пользу от проведения реперфузионной терапии, усугубляет тяжесть неврологического дефицита, увеличивает продолжительность госпитализации, ухудшает течение и функциональные исходы ИИ [3–7]. Это диктует необходимость особого подхода к ведению данной группы пациентов.

Оценка прогноза ранних и отдаленных неврологических и функциональных исходов инсульта играет важную роль в определении тактики ведения пациентов с инсультом, разработке плана реабилитационных мероприятий, информировании пациентов и их родственников об ожидаемых последствиях инсульта. Наиболее распространенными предикторами исхода ИИ в существующих прогностических моделях являются социально-демографические, клинично-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные. Однако многие из таких моделей не учитывают ведущую концепцию ведения пациентов с ИИ — «время-мозг», требуя больших временных затрат. Понимание этого создало предпосылки для разработки прогностических моделей исхода ИИ на основании быстро измеряемых в сыворотке крови лабораторных биомаркеров (ЛБМ) [8]. И хотя ЛБМ хорошо зарекомендовали себя в качестве предикторов прогноза при ИИ, методики, используемые для построения таких прогностических моделей, зачастую сложны и трудозатратны. Решить такую проблему все чаще помогает применение методов машинного обучения (МО) [9–12], эффективно использующих для построения прогностических моделей большие наборы исходных данных, обладающих высокой прогностической точностью, а также обеспечивающих

автономность работы модели по завершении обучения используемых алгоритмов на наборе данных.

Несмотря на то, что тесная взаимосвязь ИИ и СД 2-го типа в настоящее время объясняется наличием обусловленной СД микрососудистой дисфункции, повышающей чувствительность мозга к ишемическому повреждению при ИИ, немаловажным в патогенезе ИИ у лиц с СД 2-го типа является существование при СД воспалительного фона, усугубляющего повреждение ткани мозга при ИИ. В подтверждение этой теории можно привести ряд исследований, демонстрирующих изменение концентраций провоспалительных цитокинов, хемокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии у лиц с СД 2-го типа. Повреждение ткани мозга при ИИ, в свою очередь, развивается вследствие изменения энергетического обмена, дефицита аденозинтрифосфата (АТФ), гипоксии, обусловленного нарушением функции митохондрий оксидативного стресса, истощения резервов АТФ в нейронах и активации клеток микроглии. Последняя приводит к нейровоспалению, что также проявляется изменением в крови уровней ЛБМ, прежде всего, маркеров воспаления.

Данный факт позволяет рассматривать исследование ЛБМ при ИИ у пациентов с СД 2-го типа как один из потенциальных способов прогнозирования исхода ИИ. Наряду с этим продемонстрировавшие свою эффективность в других исследованиях алгоритмы МО представляются перспективным способом разработки прогностической модели в данной группе пациентов, что и легло в основу проведенного нами исследования.

Цель исследования — создать прогностическую модель исхода нелакунарного ИИ (НЛИИ) у пациентов с СД 2-го типа на основании исследования ЛБМ.

Материалы и методы

В исследование, проведенное на базе СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в период 2017–2019 гг., было включено 55 пациентов. Критериями включения пациентов в исследование являлись: согласие пациента на участие в исследовании; возраст от 50 до 90 лет; наличие подтвержденного данными

магнитно-резонансной томографии (МРТ) ИИ размером более 1,5 см хотя бы в одном из измерений; наличие диагноза СД 2-го типа, установленного в соответствии с критериями, изложенными в актуальных клинических рекомендациях; временной интервал с момента развития симптомов инсульта до 72 часов; тяжесть инсульта по шкале NIHSS не менее 5 баллов; исход госпитализации — выписка либо перевод, что являлось необходимым условием для обеспечения гомогенности исследуемой выборки и возможности сосредоточиться на предсказании функционального и неврологического исходов у пациентов, выживающих в острой фазе. Из исследования были исключены пациенты с наличием причин, препятствующих выполнению МРТ головного мозга, а также пациенты с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Длительность наблюдения определялась тяжестью инсульта по шкале NIHSS: 14 суток для инсульта средней тяжести и 21 сутки — для тяжелого инсульта. При поступлении в стационар всем пациентам проводились сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия; анкетирование; инструментальные исследования — компьютерная томография головного мозга с оценкой ранних признаков ишемии по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score), ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей; лабораторные исследования — клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение уровня гликированного гемоглобина, исследование липидного спектра, микроальбумина в моче, коагулограмма.

Наряду с этим при поступлении и в динамике на 14-е (или 21-е в случае тяжелого течения ИИ) сутки проводились оценка неврологического статуса, тяжести инсульта по шкале NIHSS, степени утраты дееспособности по mRS; бесконтрастная МРТ головного мозга с использованием режима диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ b 500/b 1000), а также забор образцов крови для биобанкирования. Образцы крови и ее фракций хранились при температуре –80 °С. Концентрацию ЛБМ в образцах сыворотки крови определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap (Luminex) с использованием следующих панелей реагентов (Merck, Millipore, США):

1. Набор для определения маркеров ангиогенеза и факторов роста человека (Human Angiogenesis/Growth Factor Magnetic Bead Panel 1) (HAGP1MAG-12K)): эпидермальный фактор роста

(EGF), ангиопоэтин-2 (Angiopoietin-2), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), костный морфогенетический белок-9 (BMP-9), эндоглин (Endoglin), эндотелин-1 (Endothelin-1/EDN-1), лептин (Leptin), фактор роста фибробластов-1 (FGF-1), фоллистатин (Follistatin/FST), интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста гепатоцитов (HGF), гепарин-связывающий EGF-подобный фактор роста (HB-EGF), плацентарный фактор роста (PLGF), фактор роста эндотелия сосудов С вверх (VEGF-C), фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) (нг/мл);

2. Набор для определения аполипопротеинов человека (Human Apolipoprotein Magnetic Bead Panel (APOMAG-62K)): аполипопротеин AI (Apo AI), аполипопротеин CIII (Apo CIII), аполипопротеин E (Apo E), аполипопротеин AII (Apo AII), аполипопротеин CII (Apo CII) (нг/мл);

3. Набор для определения маркеров метастазов человека (Human Cancer Metastasis Biomarker Magnetic Bead Panel (HCMBMAG-22K)): нейрон-специфичная енолаза (NSE) (нг/мл);

4. Набор для определения маркеров сердечно-сосудистых заболеваний человека (Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 5 (HCVD5MAG-67K)): белок 15, содержащий домен дезинтегрин и металлопротеиназы (ADAM15), среднерегиональный проадреномедуллин (MR-ProADM), растворимый CD163 (sCD163), кадгерин 13 (CDH13), хромогранин-A (CHGA/CGA), белок теплового шока HSP60 (HSP60), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF1R), рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), рецептор лептина (LEPR), трансмембранный рецепторный белок-гомолог 1 нейrogenного локуса NOTCH (Notch1), фосфолипаза A2 (Phospholipase A2 group VII), простагландин D2 синтаза (prostaglandin D2 synthase); интерлейкин 1 рецептор подобный белок 1 (sST2/IL1RL1); синдекан 4 (Syndecan 4/SYND4) (нг/мл);

5. Набор для определения маркеров нейродегенеративных заболеваний человека (Human Neurological Disorders Magnetic Bead Panel 3 (HND3MAG-39K)): растворимая супероксиддисмутаза 1 (SOD1), ангиотензиноген (Angiotensinogen), фетуин A (Fetuin A), растворимая супероксиддисмутаза 2 (SOD2), церулоплазмин (Contactin-1), калликреин 6 (Kallikrein-6/KLK6), остеопонтин (Osteopontin) (нг/мл);

6. Набор для определения растворимых рецепторов цитокинов человека (Human Soluble Cytokine Receptor Magnetic Bead Panel (HSCRMAG32KPX14)): растворимый CD30 (sCD30), растворимый рецептор эпидермального

фактора роста (sEGFR), растворимый гликопротеин 130 (sgp130), растворимый рецептор I интерлейкина-1 (sIL-1RI), растворимый рецептор II интерлейкина-1 (sIL-1RII), субъединица альфа растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R alpha), растворимый рецептор интерлейкина-4 (sIL-4R), растворимый рецептор интерлейкина-6 (sIL-6R), растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), растворимый рецептор фактора некроза опухоли 1 (sTNFRI), растворимый рецептор фактора некроза опухоли 2 (sTNFRII), растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1 (sVEGFR1/sFlt-1), растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (sVEGFR2/sKDR/sFlk-1), растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3 (sVEGFR3/sFlt-4) (пг/мл);

7. Набор для определения маркеров Т-клеток человека (Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel (HSTCMAG28SPMX21)): хемоаттрактант Т-клеток, индуцируемый интерфероном (I-TAC/CXCL11), колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), фракталкин (Fractalkine/CX3CL1), интерферон гамма (IFN γ), интерлейкин-10 (IL-10), макрофагальный белок воспаления 3 альфа (MIP-3 α /CCL20), интерлейкин-12 (IL-12 p70), интерлейкин-13 (IL-13), интерлейкин-17 (IL-17A/CTLA8), интерлейкин 1 бета (IL-1 β), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-21 (IL-21), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-23 (IL-23), интерлейкин-5 (IL-5), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-7 (IL-7), интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8), макрофагальный белок воспаления 1 альфа (MIP-1 α /CCL3), макрофагальный белок воспаления 1 бета (MIP-1 β /CCL4), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) (пг/мл). В эксперименте использовали замороженные образцы сыворотки крови. Подготовку и анализ проб проводили согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных

Для проверки гипотезы о нормальном распределении данных использовался тест Шапиро–Уилка. Для выявления межгруппового различия в уровнях концентрации исследуемых ЛБМ использовался критерий Манна–Уитни. Описательная статистика представлена медианой (Me) и интерквартильным размахом [Q25–Q75], средним значением и стандартным отклонением ($M \pm sd$.) Различия между выборками считались значимыми при $p < 0,05$. Обработка и статистический анализ данных выполнены с использованием языка программирования R версии 4.3.1.

Методы машинного обучения

Для классификации данных был использован метод дерева решений. Данные включали 78 ЛБМ. Классификация проведена с целью разделения образцов на два класса: благоприятный и неблагоприятный исход. Рассмотрено 2 варианта исхода ИИ: функциональный (ФИ) и неврологический (НИ). Неблагоприятным функциональным исходом (НБФИ) считалось значение по mRs к окончанию периода наблюдения 3–5 баллов. Для оценки НИ использовалась шкала NIHSS. Под неблагоприятным неврологическим исходом (НБНИ) подразумевалось отсутствие снижения тяжести инсульта по шкале NIHSS к окончанию периода наблюдения на 4 и более баллов. Для оптимизации параметров обучения модели были использованы генетические алгоритмы. Генетические алгоритмы использовали стратегию элитизма, при отборе «потомков» использовался турнирный отбор. Приспособленность модели соответствовала общей точности модели. Данные случайным образом были разделены на обучающую и тестовую выборку: в соотношении 74,6/25,4% выборки при построении модели прогнозирования НИ и 80,0/20,0% выборки соответственно — при построении модели прогнозирования ФИ. В процессе построения дерева решений применялись следующие критерии: критерий Джини для оценки чистоты узлов, а также пороговые значения для разбиения данных в каждом узле. Для анализа данных использовался язык программирования Python и пакетов scikit-learn и matplotlib (версия 3.12.3) и язык программирования R (версия 4.3.3) [13;14;15].

Результаты

Описание групп пациентов

В зависимости от ФИ по mRs к окончанию госпитализации пациенты общего массива ($n = 55$) были разделены на 2 группы — с благоприятным ФИ (БФИ) и НБФИ. При сравнительном анализе указанных групп пациентов (табл. 1) было установлено, что средний возраст, доля фибрилляции предсердий (ФП), тяжесть инсульта по шкале NIHSS, а также объем ишемического повреждения были значимо выше в группе лиц с НБФИ ($p < 0,05$). С другой стороны, обращали на себя внимание более поздние сроки госпитализации и более высокая частота локализации ишемических очагов в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ) среди лиц с БФИ ($p < 0,05$). Стоит отметить, что и среди пациентов с НБФИ на момент поступления в стационар были лица с инсультом средней степени тяжести по NIHSS, а также небольшим объемом ишемического повреждения, в то время как среди пациентов с БФИ встречались лица с достаточно

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИСХОДОМ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР**

Сравниваемые параметры	БИ (mRs ≤ 2 баллов)	НБИ (mRs 3–5 баллов)	p*
	n = 15	n = 40	
Возраст, годы, M ± SD	65,0 ± 5,1	72,0 ± 9,4	0,01 ¹
Сроки госпитализации от развития ОНМК, часы, Me [Q1–Q3]	18 [7–24]	6 [4–12]	0,06 ²
Повторность ОНМК, абс. (%)	3 (20,0%)	9 (22,5%)	0,84 ³
Локализация инсульта — КБ, абс. (%)	9 (60,0%)	29 (72,5%)	0,37 ³
Локализация инсульта — ВББ, абс. (%)	6 (40,0%)	5 (12,5%)	0,02 ³
Локализация инсульта — КБ + ВББ, абс. (%)	0 (0,0%)	6 (15,0%)	0,11 ³
Наличие ФП, абс. (%)	3 (20,0%)	23 (57,5%)	0,01 ³
Глюкоза при поступлении, ммоль/л, M ± SD	10,9 ± 3,1	10,5 ± 5,6	0,73 ¹
Ранние КТ-признаки ишемии по ASPECTS при поступлении, баллы, Me [Q1–Q3]	8 [8–10]	9 [7–10]	0,74 ²
Значение по NIHSS при поступлении, баллы, Me [Q1–Q3]	5 [5–6]	10 [7–17]	< 0,001 ²
Значение по NIHSS к окончанию исследования, баллы, Me [Q1–Q3]	3 [2–4]	7 [5–14]	< 0,001 ²
Объем очага ишемии по данным МРТ при поступлении, см ³ , Me [Q1–Q3]	5,4 [3,8–26,8]	31,7 [10,3–107,2]	0,02 ²
Объем очага ишемии по данным МРТ при выписке, см ³ , Me [Q1–Q3]	6,1 [1,9–11,8]	40,2 [4,8–85,4]	0,01 ²

Примечание: Me — медиана; Q1–Q3 — интерквартильный размах; M ± SD — среднее значение ± стандартное отклонение; БИ — благоприятный исход; НБИ — неблагоприятный исход; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; КБ — каротидный бассейн; ВББ — вертебрально-базилярный бассейн; ФП — фибрилляция предсердий; КТ — компьютерная томография; ASPECTS — программа Alberta для оценки ранних КТ изменений при инсульте; NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; МРТ — магнитно-резонансная томография; *1 — использован t-критерий Уэлча; 2 — использован критерий Манна–Уитни; 3 — использован точный критерий Фишера.

большой зоной инфаркта, а также наличием ФП, поэтому использование традиционных критериев оценки благоприятного функционального исхода при инсульте не всегда имеет предсказуемые результаты.

При сравнительном анализе концентрации ЛБМ в сыворотке крови у пациентов с НБФИ и БФИ на момент поступления в стационар также был выявлен ряд статистически значимых различий (табл. 2). В группе пациентов с БФИ выявлялось преобладание уровней sEGFR, sVEGFR2, Apo AII и sIL-1RII, тогда как в группе пациентов с НБФИ — уровня IL-6.

Помимо оценки исходных уровней ЛБМ, проведен сравнительный анализ их динамических пока-

зателей (табл. 3). В группе пациентов с БФИ наблюдалось статистически значимое снижение уровня HGF, FST, sIL-1RII, а также увеличение концентрации MR-ProADM и SYND4. При НБФИ наблюдалось статистически значимое нарастание концентрации провоспалительных цитокинов и рецепторов к ним (sIL-1RI, sIL-2R alpha, TNF-α, sTNFR1, sTNFR2, sCD30, sIL-6R), изменение уровня маркеров эндотелиального повреждения и ангиогенеза (уменьшение концентрации EDN-1, HGF, VEGF-C, нарастание уровня sVEGFR2, sVEGFR3); изменение концентрации ЛБМ, отражающих активность воспалительного и репаративного процессов, а также состояние гомеостаза (нарастание концентрации LEPR, KLK6, снижение концентрации Notch1).

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ
НА МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В СТАЦИОНАР У ПАЦИЕНТОВ
С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИСХОДОМ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Аналиты Ме [Q1-Q3]	БИ (mRs ≤ 2 баллов)	НБИ (mRs 3–5 баллов)	p*
	n = 15	n = 40	
Апо АП, нг/мл	632 [394–680]	399 [273–530]	0,03
sIL-1RII, пг/мл	9638 [8733–10922]	8058 [6904–10352]	0,03
sEGFR, пг/мл	60811 [55737–74788]	48820 [40091–60056]	< 0,001
sVEGFR2, пг/мл	13435 [11553–23855]	10830 [7420–13821]	0,02
IL-6, пг/мл	2 [1–4]	4 [3–5]	0,03

Примечание: Ме — медиана; Q1–Q3 — интерквартильный размах; БИ — благоприятный исход; НБИ — неблагоприятный исход; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; Апо АП — аполипопротеин АП; sIL-1RII — растворимый рецептор II интерлейкина-1; sEGFR — растворимый рецептор эпидермального фактора роста; sVEGFR2 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; IL-6 — интерлейкин-6; * — использован критерий Манна–Уитни. Показаны только статистически значимые различия между группами.

Таким образом, у пациентов с БФИ и НБФИ отсутствовали четкие клинично-анамнестические критерии, способные предсказывать тот или иной функциональный исход. Вместе с тем среди многообразия различавшихся у них исходных, а также динамических показателей уровня ЛБМ наиболее перспективными потенциальными предикторами прогноза исхода ИИ явились исходные концентрации ЛБМ. Прежде всего, данный выбор был обусловлен выявленным небольшим количеством значимых для исхода ЛБМ, а также отсутствием привязанности данных показателей к социально-демографическим и анамнестическим сведениям, значительно варьирующимся у пациентов с ИИ.

Прогностическая модель ФИ ИИ у пациентов с СД 2-го типа

Дерево решений, представленное на рисунке 1, использовалось для предсказания ФИ ИИ на основе значений исследуемых ЛБМ. Корневой узел содержит переменную IL-13 с пороговым значением 3,605 пг/мл, на основании которого происходит дальнейшее разделение на классы. Представленное в левом поддереве сочетание уровней IL-13 ≤ 3,605 пг/мл и IL-6 ≤ 1,47 пг/мл является предиктором БФИ, тогда как сочетание уровней IL-13 ≤ 3,605 пг/мл и IL-6 > 1,47 пг/мл — НБФИ. В правом поддереве при уровне IL-13 > 3,605 пг/мл дальнейшее разделение данных происходит на основании показателя АРО СП. Сочетание уровня IL-13 > 3,605 пг/мл и уровня АРО СП ≤ 1516000000,0 нг/мл является предиктором НБФИ. При сочетании уровня IL-13 > 3,605 пг/мл и уровня АРО СП > 1516000000,0 нг/мл дальнейшее разделение данных происхо-

дит на основании уровня sIL-4R. Уровень sIL-4R > 581,912 пг/мл является предиктором БФИ. При уровне sIL-4R ≤ 581,912 пг/мл разделение данных происходит в зависимости от уровня SYND4. Уровень SYND4 ≤ 26,785 нг/мл является предиктором БФИ, тогда как значения SYND4 > 26,785 нг/мл — предиктором НБФИ. Общая точность классификации на обучающей выборке составила 100%. Общая точность на тестовой выборке составила 91 %, что демонстрирует способность модели эффективно предсказывать ФИ острого периода ИИ.

Прогностическая модель НИ ИИ у пациентов с СД 2-го типа

Дерево решений, представленное на рисунке 2, использовалось для предсказания НИ ИИ. Дерево решений начинается с узла sIL-2R alpha с пороговым значением 480,802 пг/мл. Если значение sIL-2R alpha ≤ 480,802 пг/мл, дальнейшее разделение на классы происходит на основании значения IL-21. Если значение IL-21 ≤ 1,024 пг/мл, модель предсказывает НБНИ. Если IL-21 > 1,024 пг/мл, предсказывается благоприятный неврологический исход (БНИ). Если значение sIL-2R alpha > 480,802 пг/мл, разделение происходит на основании значения ADAM15. В том случае, когда sIL-2R alpha > 480,802 пг/мл и значение ADAM15 ≤ 3076,733 пг/мл, модель предсказывает НБНИ. Если ADAM15 > 3076,733 пг/мл, дальнейшее разделение на классы происходит на основании значения sVEGFR2. Если уровень sVEGFR2 ≤ 16300,003 пг/мл, модель предсказывает БНИ. Но если sVEGFR2 > 16300,003 пг/мл, модель предсказывает НБНИ. Общая точность работы модели на обучающей выборке со-

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИЙ БИОМАРКЕРОВ
К ОКОНЧАНИЮ ПЕРИОДА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИСХОДОМ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Аналиты, Me [Q1-Q3]	БИ (mRs ≤ 2 баллов)		p ^{*1-2}	НБИ (mRs 3–5 баллов)		p ^{*3-4}
	n = 15 ¹	n = 15 ²		n = 40 ³	n = 40 ⁴	
	1-е сутки	14-е/21-е сутки		1-е сутки	14-е/21-е сутки	
EDN-1, пг/мл	8 [0–15]	0 [0–13]	0,295	15 [0–19]	10 [0–16]	0,0351*
FST, пг/мл	619 [487–1053]	477 [315–593]	0,0015*	981 [566–1500]	869 [691–1111]	0,391
HGF, пг/мл	623 [458–822]	315 [111–415]	0,0017*	757 [419–1106]	504 [261–787]	0,0053*
VEGF-C, пг/мл	580 [298–758]	704 [405–730]	0,252	617 [307–764]	586 [416–778]	0,0381*
MR-ProADM, пг/мл	1054 [290–1380]	1585 [410–2682]	0,0125*	1540 [394–3761]	1373 [314–4138]	0,879
LEPR, пг/мл	1361 [251–2156]	1120 [520–2014]	0,454	1354 [550–2203]	1778 [913–3047]	0,0422*
Notch1, пг/мл	2056 [277–3170]	1904 [401–3165]	0,389	1601 [187–2504]	1395 [245–3779]	0,0056*
SYND4, пг/мл	2164 [30–2710]	2376 [83–3345]	0,0067*	993 [61–2874]	431 [71–2976]	0,242
KLK6, пг/мл	2175 [20608–24465]	23110 [22615–23620]	0,219	19780 [19110–22440]	23120 [19770–25140]	0,0288*
sCD30, пг/мл	139 [122–202]	139 [127–212]	0,208	122 [89–186]	139 [106–220]	0,0108*
sIL-1RI, пг/мл	75 [64–90]	80 [63–92]	0,89	75 [60–90]	83 [64–96]	< 0,0001*
sIL-1RII, пг/мл	9638 [8733–10922]	8116 [6491–10212]	0,0353*	8058 [6904–1035]	7337 [6432–9622]	0,111
sIL-2R alpha, пг/мл	691 [622–885]	742 [368–810]	0,188	692 [481–1162]	932 [627–1708]	< 0,001*
sIL-6R, пг/мл	23400 [20345–31981]	27714 [21274–32437]	0,188	22068 [17001–30462]	24578 [21813–31921]	< 0,0001*
sTNFRI, пг/мл	1777 [1264–2116]	1461 [1217–1815]	0,346	1668 [1243–2111]	2005 [1602–3127]	< 0,0001*
sTNFRII, пг/мл	7031 [6399–8657]	7299 [6137–8244]	0,804	7055 [5973–8425]	10130 [8118–11825]	< 0,0001*

Аналиты, Me [Q1-Q3]	БИ (mRs ≤ 2 баллов)		p *1,2	НБИ (mRs 3–5 баллов)		p *3-4
	n = 15 ¹ 1-е сутки	n = 15 ² 14-е/21-е сутки		n = 40 ³ 1-е сутки	n = 40 ⁴ 14-е/21-е сутки	
sVEGFR2, пг/мл	13435 [11553–23855]	12768 [11295–17266]	0,135	10830 [7420–13821]	12001 [8782–15662]	0,0268*
sVEGFR3, пг/мл	1591 [874–185]	1463 [894–2106]	0,149	1353 [854–2015]	1764 [932–2450]	0,0296*
TNF-α, пг/мл	5 [4–7]	6 [5–7]	0,542	5 [4–6]	6 [4–8]	0,0284*

Примечание: Me — медиана; Q1–Q3 — интерквартильный размах; БИ — благоприятный исход; НБИ — неблагоприятный исход; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; EDN-1 — эндотелин-1; FST — фоллистатин; HGF — фактор роста гепатоцитов, VEGF-C — фактор роста эндотелия сосудов C; MR-ProADM — среднемолекулярный проадреномедуллин; LEPR — рецептор лептина; Notch1 — трансмембранный рецепторный белок-гомолог 1 нейротрофического фактора NOTCH; SYND4 — синдекан 4; KLRK6 — калликреин 6; sCD30 — растворимый CD30; sIL-1RI — растворимый рецептор I интерлейкина-1; sIL-1RII — растворимый рецептор II интерлейкина-1; sIL-2R alpha — субъединица альфа растворимого рецептора интерлейкина-2; sIL-6R — растворимый рецептор интерлейкина-6; sTNFRI — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1; sTNFRII — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; sVEGFR2 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; sVEGFR3 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; * — использован критерий Уилкоксона. Показаны только статистически значимые различия между группами.

ставила 95,1 %, на тестовой выборке — 100 %, что демонстрирует способность модели эффективно предсказывать НИ острого периода ИИ.

Обсуждение

Данные проведенного нами исследования демонстрируют влияние возраста, тяжести инсульта по шкале NIHSS, объема ишемического повреждения, а также наличия ФП на ФИ НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа. В то же время совокупное влияние различных сочетаний размеров инфаркта мозга и его тяжести по NIHSS на исход ИИ в нашей работе явилось неоднозначным, что согласуется с представленными в литературе данными. В частности, в работе A. Gkantios с соавторами (2023) показана значимость показателя тяжести инсульта по шкале NIHSS, возраста и размеров ишемического повреждения для прогноза исхода ИИ. При этом диапазон показателя NIHSS от 5 до 21 баллов демонстрировал свою прогностическую эффективность только в сочетании с локализацией инсульта, что, по мнению авторов, диктует необходимость всестороннего неврологического обследования пациента для принятия решения о тактике его лечения [16].

Сравнительный анализ исходного уровня ЛБМ в сыворотке крови у пациентов с НБФИ и БФИ в нашей работе показал, что в группе пациентов с БФИ выявлялись более высокие уровни sEGFR, оказывающего по данным литературы защитное действие при ишемическом повреждении [17]. Также БФИ в нашей работе был ассоциирован с более высокими концентрациями sVEGFR2, играющего важную роль в ангиогенезе и поддержании целостности сосудистой стенки [18] и обратно связанного с размером инфаркта мозга [19], тогда как его связь с исходом ИИ в других работах является неоднозначной. Так, по одним данным, повышенные уровни sVEGFR2 являлись предиктором БФИ в среднесрочном и отдаленном периоде ИИ [20, 21], тогда как в других работах наблюдались в острой фазе ИИ у пациентов с НБФИ по mRs спустя 3 месяца от дебюта инсульта [22].

Повышенные уровни Apo AII и sIL-1RII у пациентов с БФИ в нашей работе также соответствуют данным литературы о связи указанных ЛБМ с исходами ИИ, СД 2 и воспалительными заболеваниями. Так, Apo AII входит в состав липопротеинов высокой плотности и имеет обратную связь со смертностью от всех причин, включая инсульт, у пациентов с СД [23]. sIL-1RII, в свою очередь, в ряде работ демонстрирует свою противовоспалительную роль при заболеваниях аутоиммунного и воспалительного спектра [24]. Наличие в группе пациентов с НБФИ более высоких исходных кон-

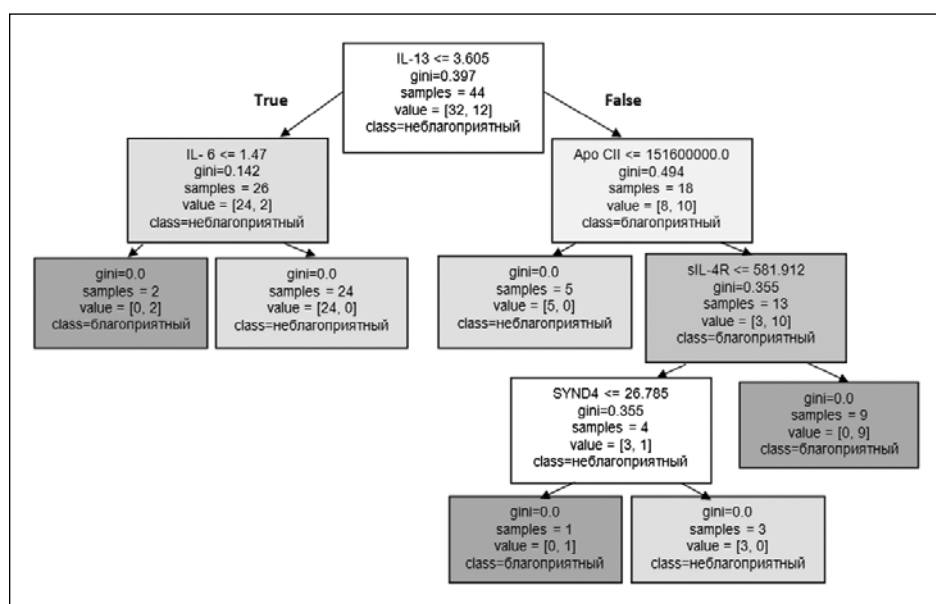


Рисунок 1. Структура дерева решений, используемого для классификации данных при прогнозировании функционального исхода ишемического инсульта по модифицированной шкале Рэнкина

Примечание: True — правда; False — ложь; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; IL-13 — интерлейкин-13; IL-6 — интерлейкин-6; APO CII — аполипопротеин CII; sIL-4R — растворимый рецептор интерлейкина-4; SYND4 — синдекан 4; gini — критерий Джини; samples — количество образцов; value — количество пациентов, распределенных в группы с разным функциональным исходом; class «благоприятный» — утрата дееспособности к окончанию лечения ≤ 2 балла по mRs; class «неблагоприятный» — утрата дееспособности к окончанию лечения — 3–5 баллов по mRs.

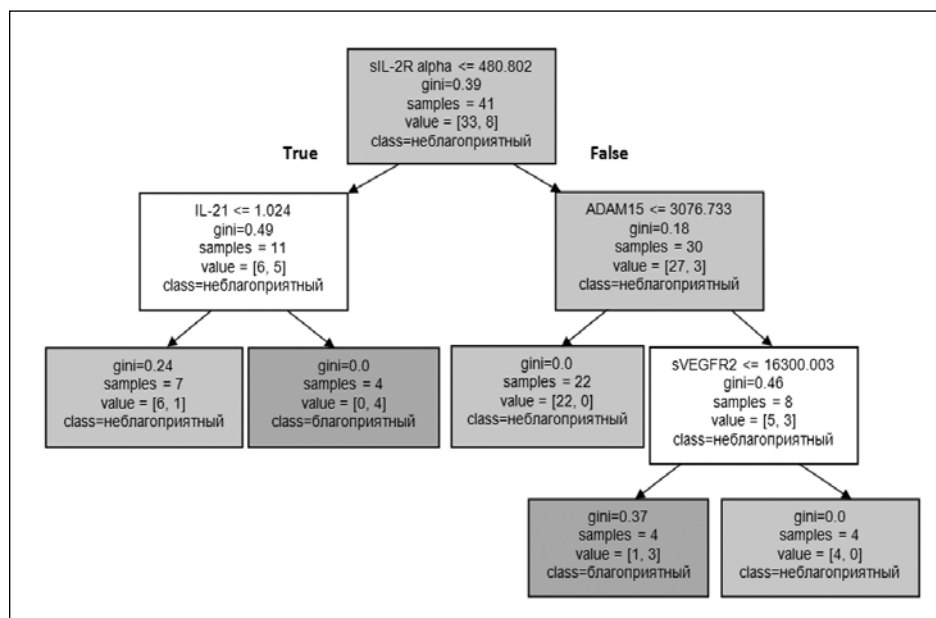


Рисунок 2. Структура дерева решений, используемого для классификации данных при прогнозировании неврологического исхода ишемического инсульта по шкале инсульта Национального института здоровья

Примечание: NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; True — правда; False — ложь; sIL-2R alpha — субъединица альфа растворимого рецептора интерлейкина-2; IL-21 — интерлейкин-21; ADAM15 — белок 15, содержащий домен дезинтегрин и металлопротеиназы; sVEGFR2 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; gini — критерий Джини; samples — количество образцов; value — количество пациентов, распределенных в группы с разным неврологическим исходом; class «благоприятный» — снижение тяжести инсульта к окончанию лечения по шкале NIHSS на > 4 баллов; class «неблагоприятный» — отсутствие снижения тяжести инсульта к окончанию лечения по шкале NIHSS на > 4 баллов.

концентраций IL-6 также соответствует современным представлениям об IL-6 как о маркере воспаления в острой стадии ИИ [25].

Анализ динамических изменений уровней ЛБМ к окончанию госпитализации у пациентов с БФИ в нашем исследовании выявил статистически значимое снижение уровней HGF, FST, sIL-1RII, а также увеличение концентраций MR-ProADM и SYND4. Опираясь на представленные в литературе данные о связи указанных ЛБМ с ИИ [26–30], можно предположить, что выявленные нами изменения могут отражать подавление эндотелиальной дисфункции, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукцию ангиогенеза, противовоспалительные и антиоксидантные процессы в группе пациентов с БФИ.

При НБФИ ИИ в нашей работе наблюдалось нарастание концентрации sIL-1RI, sIL-2R alpha, TNF- α , sTNFRI, sTNFRII, sCD30 и sIL-6R, что в соответствии с имеющимися в литературе представлениями о роли указанных маркеров в развитии заболеваний центральной нервной системы и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вероятно, являлось проявлениями гиперактивации иммунной системы, прогрессирующего воспалительного процесса, а также параллельно протекающих репаративных процессов у пациентов со значимым ишемическим повреждением [31–40].

Уменьшение концентрации EDN-1, HGF, VEGF-C и нарастание уровня sVEGFR2, sVEGFR3 у пациентов с СД 2-го типа при НБФИ ИИ в нашей работе могли быть следствием закономерного подавления эндотелиальной дисфункции к окончанию острого периода ИИ, а также прогрессирующего и в то же время патологического ангио- и лимфангиогенеза у пациентов с тяжелым ИИ. Данное предположение сделано на основании результатов ряда современных исследований, демонстрирующих взаимосвязь указанных ЛБМ с ССЗ [18–21, 26–27, 41–44].

Также при НБФИ ИИ у пациентов с СД 2-го типа выявлено нарастание концентрации LEPR, KLRK6 и снижение концентрации Notch1. Это согласовывалось с данными других работ [45–51] и, возможно, отражало сохраняющиеся к окончанию госпитализации воспалительный фон и дисрегуляцию гомеостаза, а также изменения активности репаративных процессов, в том числе нейрорегенерации в очаге ишемического повреждения.

Изучение взаимосвязи выявленных в нашей работе «ключевых» ЛБМ прогнозирования исходов ИИ у пациентов с СД 2-го типа с ССЗ показало наличие такой ассоциации для каждого из ЛБМ. Так, IL-13 является известным противовоспалительным

цитокином, играющим важную роль в процессе восстановления белого вещества после ишемического повреждения и являющимся предиктором БНИ и БФИ [25, 52–54], тогда как IL-6, напротив, в острой фазе ИИ является провоспалительным цитокином и прогностическим маркером НБФИ [25, 55]. АРО СII является кофактором липопротеинлипазы, опосредующей катаболизм важных для патогенеза ИИ триглицеридов, а его генетически обусловленный дефицит приводит к клинически значимой гипертриглицеридемии [56–57]. sIL-4R является цитокином, опосредующим за счет своей структуры эффекты как IL-4, так и IL-13, которые в свою очередь регулируют образование антител и воспаления при ИИ. Также sIL-4R играет важную роль в репарации микроглии и ангиогенезе после ИИ [24]. SYND4 представляет собой трансмембранный (тип I) гепарансульфатпротеогликан, экспрессию которого индуцирует эндотелиальная дисфункция [28], имеющаяся при ИИ.

sIL-2R alpha представляет из себя белок, участвующий в сборке высокоаффинного рецептора IL-2, роль которого важна для иммунного гомеостаза [32]; широко экспрессируется лейкоцитами при активации иммунитета, является признаком цитокинового шторма [33], а также предиктором НБФИ спустя 3 месяца от развития ИИ [25]. IL-21 — провоспалительный цитокин, участвующий в нейровоспалении при ИИ [58–59].

Роль ADAM15 при ССЗ ясна не до конца. Так, показана роль ADAM15 в подавлении гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии [60], «оптимальном сшивании» коллагена и образовании рубцов после инфаркта миокарда [61]. Также есть данные, свидетельствующие о повышении экспрессии ADAM15 в ответ на тяжелую гипоксию, вызывающую гибель нейронов, а также его гиперпродукцию в первые сутки после поражения периферических нервов [62]. Роль sVEGFR2 при ИИ была описана ранее.

Выводы

Исследование концентрации ЛБМ при поступлении пациентов в стационар может использоваться для прогнозирования исхода НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа. МО — метод, позволяющий строить высокоэффективные прогностические модели исхода острого периода ИИ, основанные на оценке уровня ЛБМ. «Ключевыми» маркерами прогнозирования ФИ НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа явились IL-13, IL-6, АРО СII, sIL-4R и SYND4, тогда как в прогнозировании НИ — sIL-2R alpha, IL-21, ADAM15 и sVEGFR2. Исследование ЛБМ может являться полезным вспомогательным инструмен-

том прогнозирования исходов НЛН у пациентов с СД 2-го типа, что создает потенциальные возможности для реализации персонализированного подхода к ведению таких пациентов и снижению вероятности наступления у них неблагоприятного исхода.

Финансирование/Funding

Исследование выполнено при взаимодействии с базой Ресурсного центра Биобанк. / The study was carried out in cooperation with the Biobank Resource Center.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. [Internet]. Seattle, WA: IHME, 2024 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-stroke-level-3-disease>
2. Martin S, Aday A, Almarzooq Z, Anderson C, Arora P, Avery C, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(19): e1164. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001247>
3. Zhang L, Li X, Wolfe C, O'Connell M, Wang Y. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2021;55(6):427–435. <https://doi.org/10.1159/000519327>
4. Echouffo-Tcheugui J, Xu H, Matsouaka R, Xian Y, Schwamm L, Smith E, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2376–2386. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy036>
5. Masrur S, Cox M, Bhatt D, Smith E, Ellrodt G, Fonarow G, et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: findings from get with the guidelines-stroke. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10): e002193. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>
6. Chaturvedi P, Singh A, Tiwari V, Thacker A. Diabetes mellitus type 2 impedes functional recovery, neuroplasticity and quality of life after stroke. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):1035–1041. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_884_19
7. Hsieh M, Hsieh C, Yang T, Sung S, Hsieh Y, Lee C, et al. Associations of diabetes status and glucose measures with outcomes after endovascular therapy in patients with acute ischemic stroke: an analysis of the nationwide TREAT-AIS registry. *Front Neurol*. 2024;15:1351150. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1351150>
8. Lai Y, Hanneman S, Casarez R, Wang J, McCullough L. Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review. *Am J Transl Res*. 2019;11(8):4603–4613.
9. Fast L, Temuulen U, Villringer K, Kufner A, Ali H, Siebert E, et al. Machine learning-based prediction of clinical outcomes after first-ever ischemic stroke. *Front Neurol*. 2023;14:1114360. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1114360>
10. Cui Y, Wang X, Zhao Y, Chen S, Sheng B, Wang L, et al. Association of serum biomarkers with early neurologic improvement after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *PLOS One*. 2022;17(10):e0277020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277020>
11. Kamtchum-Tatuene J, Jickling G. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management. *Neuromolecular Med*. 2019;21(4):344–368. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08530-0>
12. Lehmann A, Alfieri D, de Araújo M, Trevisani E, Nagao M, Pesente F, et al. Immune-inflammatory, coagulation, adhesion, and imaging biomarkers combined in machine learning models improve the prediction of death 1 year after ischemic stroke. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):111–123. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00732-w>
13. R Core Team. (2024). R: a language and environment for statistical computing (4.3.3). R Foundation for Statistical Computing [Internet]. Available from: <https://www.r-project.org/>
14. Van Rossum G, Drake F. Python 3 reference manual. CreateSpace, Scotts Valley, CA. 2009.
15. Stekhoven D, Bühlmann P. MissForest-non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics*. 2012;28(1):112–8. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr597>
16. Gkantzi A, Kokkoti C, Tsiptis D, Moustakidis S, Gkartzonika E, Avramidis T, et al. Evaluation of blood biomarkers and parameters for the prediction of stroke survivors' functional outcome upon discharge utilizing explainable machine learning. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):532. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030532>
17. Peng D, Liu Y, Chen W, Hu H, Luo Y. Epidermal growth factor alleviates cerebral ischemia-induced brain injury by regulating expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(4):963–969. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.025>
18. Geiseler S, Morland C. The Janus face of VEGF in stroke. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1362. <https://doi.org/10.3390/ijms19051362>
19. Bogoslovsky T, Chaudhry A, Latour L, Maric D, Luby M, Spatz M, et al. Endothelial progenitor cells correlate with lesion volume and growth in acute stroke. *Neurology*. 2010;75(23):2059–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d741>
20. Camps-Renom P, Jiménez-Xarrié E, Soler M, Puig N, Aguilera-Simón A, Marín R, et al. Endothelial progenitor cells count after acute ischemic stroke predicts functional outcome in patients with carotid atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(12):106144. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106144>
21. Decano J, Moran A, Giordano N, Ruiz-Opazo N, Herrera V. Analysis of CD45- [CD34+KDR+] endothelial progenitor cells as juvenile protective factors in a rat model of ischemic-hemorrhagic stroke. *PLOS One*. 2013;8(1):e55222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055222>
22. Hu Y, Huang S, Shen T, Wang R, Geng M, Wang Y, et al. Prognostic significance of plasma VEGFA and VEGFR2 in acute ischemic stroke — a prospective cohort study. *Mol Neurobiol*. 2024;61(9):6341–6353. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03973-4>
23. Silbernagel G, Genser B, Drechsler C, Scharnagl H, Grammer T, Stojakovic T, et al. HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):484–92. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080816>
24. Molgora M, Supino D, Mantovani A, Garlanda C. Tuning inflammation and immunity by the negative regulators IL-1R2 and IL-1R8. *Immunol Rev*. 2018;281(1):233–247. <https://doi.org/10.1111/imr.12609>
25. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol*. 2022;13:828447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>
26. Bell E, Larson N, Decker P, Pankow J, Tsai M, Hanson N, et al. Hepatocyte growth factor is positively associated with risk

- of stroke: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Stroke*. 2016;47(11):2689–2694. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014172>
27. Zhu Z, Xu T, Guo D, Huangfu X, Zhong C, Yang J, et al. Serum hepatocyte growth factor is probably associated with 3-month prognosis of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(2):377–383. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019476>
28. Lipphardt M, Song J, Ratliff B, Dihazi H, Müller G, Goligorsky M. Endothelial dysfunction is a superinducer of syndecan-4: fibrogenic role of its ectodomain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(3):H484–H496. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00548.2017>
29. Yoshimoto T, Saito S, Omae K, Hattori Y, Fukuma K, Kitamura K, et al. Study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase-II trial: AdrenoMedullin for ischemic stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(6):105761. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105761>
30. Wu C, Borné Y, Gao R, López Rodríguez M, Roell W, Wilson J, et al. Elevated circulating follistatin associates with an increased risk of type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2021;12(1):6486. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26536-w>
31. Wong R, Lénárt N, Hill L, Toms L, Coutts G, Martinecz B, et al. Interleukin-1 mediates ischaemic brain injury via distinct actions on endothelial cells and cholinergic neurons. *Brain Behav. Immun*. 2019;76:126–138. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.012>
32. Zhou P. Emerging mechanisms and applications of low-dose IL-2 therapy in autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;67:80–88. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.06.003>
33. Damoiseaux J. The IL-2 — IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. *Clin Immunol*. 2020;218:108515. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108515>
34. Huang X, Ye Q, Zhu Z, Chen W, Chen Y, Li J, et al. Polymorphism of IL6 receptor gene is associated with ischaemic stroke in patients with metabolic syndrome. *Brain Res*. 2020;1728:146594. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146594>
35. Chen A, Fang Z, Chen X, Yang S, Zhou Y, Mao L, et al. Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke. *Cell Death Dis*. 2019;10(7):487. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1716-9>
36. Gao X, Zhang Z, Han G. MiR-29a-3p enhances the viability of rat neuronal cells that injured by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation treatment through targeting TNFRSF1A and regulating NF- κ B signaling pathway. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105210. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105210>
37. Hansen R, Laursen C, Nawaz N, Madsen J, Nielsen H, Kruuse C, et al. Leukocyte TNFR1 and TNFR2 expression contributes to the peripheral immune response in cases with ischemic stroke. *Cells*. 2021;10(4):861. <https://doi.org/10.3390/cells10040861>
38. Xue Y, Zeng X, Tu W, Zhao J. Tumor necrosis factor- α : the next marker of stroke. *Dis Markers*. 2022;2022:2395269. <https://doi.org/10.1155/2022/2395269>
39. Chu M, Wen L, Jiang D, Liu L, Nan H, Yue A, et al. Peripheral inflammation in behavioural variant frontotemporal dementia: associations with central degeneration and clinical measures. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02746-5>
40. Fan Q, Zhou J, Wang Y, Xi T, Ma H, Wang Z, Xiao W, Liu Q. Chip-based serum proteomics approach to reveal the potential protein markers in the sub-acute stroke patients receiving the treatment of Ginkgo Diterpene Lactone Meglumine Injection. *J Ethnopharmacol*. 2020;260:112964. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112964>
41. Alrafiah A, Alofi E, Almohaya Y, Hamami A, Qadah T, Almaghrabi S, et al. Angiogenesis biomarkers in ischemic stroke patients. *J Inflamm Res*. 2021 Sep 22;14:4893–4900. <https://doi.org/10.2147/JIR.S331868>
42. Melincovici C, Boşca A, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–467.
43. Esposito E, Ahn B, Shi J, Nakamura Y, Park J, Mandeville E, et al. Brain-to-cervical lymph node signaling after stroke. *Nat Commun*. 2019;10(1):5306. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13324-w>
44. Yanev P, Poinssat K, Hominick D, Khurana N, Zuurbier K, Berndt M, et al. Impaired meningeal lymphatic vessel development worsens stroke outcome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(2):263–275. <https://doi.org/10.1177/0271678X18822921>
45. Tang H, Zhang Z, Li Z, Lin J, Fang D. Association of leptin receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):2128–33. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.036>
46. Abd El-Aziz T, Mohamed R, Mohamed R, Pasha H. Leptin, leptin gene and leptin receptor gene polymorphism in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. 2012;27(3):271–9. <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0152-2>
47. Bruno A, Conus S, Schmid I, Simon H. Apoptotic pathways are inhibited by leptin receptor activation in neutrophils. *J Immunol*. 2005;174(12):8090–6. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8090>
48. Tan Z, Qin S, Yuan Y, Hu X, Huang X, Liu H, et al. NOTCH1 signaling regulates the latent neurogenic program in adult reactive astrocytes after spinal cord injury. *Theranostics*. 2022;12(10):4548–4563. <https://doi.org/10.7150/thno.71378>
49. Tanigaki K, Nogaki F, Takahashi J, Tashiro K, Kurooka H, Honjo T. Notch1 and Notch3 instructively restrict bFGF-responsive multipotent neural progenitor cells to an astroglial fate. *Neuron*. 2001;29(1):45–55. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00179-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00179-9)
50. Yoon H, Triplet E, Simon W, Choi C, Kleppe L, De Vita E, et al. Blocking Kallikrein 6 promotes developmental myelination. *Glia*. 2022;70(3):430–450. <https://doi.org/10.1002/glia.24100>
51. Patra K, Soosaipillai A, Sando S, Lauridsen C, Berge G, Møller I, et al. Assessment of kallikrein 6 as a cross-sectional and longitudinal biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0336-4>
52. Chen G, Lin T, Wu M, Cai G, Wu C, Ding Q, et al. Causal association of cytokines and growth factors with stroke and its subtypes: a mendelian randomization study. *Mol Neurobiol*. 2024;61(6):3212–3222. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03752-7>
53. Chen D, Li J, Huang Y, Wei P, Miao W, Yang Y, et al. Interleukin 13 promotes long-term recovery after ischemic stroke by inhibiting the activation of STAT3. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02471-5>
54. Kolosowska N, Keuters M, Wojciechowski S, Keks-Goldsteine V, Laine M, Malm T, et al. Peripheral administration of IL-13 induces anti-inflammatory microglial/macrophage responses and provides neuroprotection in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1304–1319. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00761-0>
55. Li X, Lin S, Chen X, Huang W, Li Q, Zhang H, et al. The prognostic value of serum cytokines in patients with acute ischemic stroke. *Aging Dis*. 2019;10(3):544–556. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0820>
56. Wolska A, Dunbar R, Freeman L, Ueda M, Amar M, Sviridov D, et al. Apolipoprotein C-II: new findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism.

Atherosclerosis. 2017;267:49–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025>

57. Gao M, Yang C, Wang X, Guo M, Yang L, Gao S, et al. ApoC2 deficiency elicits severe hypertriglyceridemia and spontaneous atherosclerosis: a rodent model rescued from neonatal death. *Metab. Clin. Exp.* 2020;109:154296. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154296>

58. Rayasam A, Kijak J, Kissel L, Choi Y, Kim T, Hsu M, et al. CXCL13 expressed on inflamed cerebral blood vessels recruit IL-21 producing TFH cells to damage neurons following stroke. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):125. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02490-2>

59. Clarkson B, Ling C, Shi Y, Harris M, Rayasam A, Sun D, et al. T cell-derived interleukin (IL)-21 promotes brain injury following stroke in mice. *J Exp Med*. 2014;211(4):595–604. <https://doi.org/10.1084/jem.20131377>

60. Aujla P, Hu M, Hartley B, Kranrod J, Viveiros A, Kilic T, et al. Loss of ADAM15 exacerbates transition to decompensated myocardial hypertrophy and dilation through activation of the calcineurin pathway. *Hypertension*. 2023;80(1):97–110. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19411>

61. Chute M, Aujla P, Li Y, Jana S, Zhabyeyev P, Rasmuson J, et al. ADAM15 is required for optimal collagen cross-linking and scar formation following myocardial infarction. *Matrix Biol*. 2022;105:127–143. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2021.12.002>

62. Hsia H, Tüshaus J, Brummer T, Zheng Y, Scilabra S, Lichtenthaler S. Functions of ‘A disintegrin and metalloproteases (ADAMs)’ in the mammalian nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(16):3055–3081. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03173-7>

Вклад авторов

О. В. Петухова — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; С. Н. Янишевский — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; С. Г. Щербак — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи; А. М. Сарана — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; А. Ю. Асиновская — разработка общей концепции и дизайна исследования; С. В. Макаренко — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; О. С. Попов — сбор, анализ и интерпретация данных; Н. Н. Сушенцева — сбор, анализ и интерпретация данных; С. В. Апалько — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи.

Author contributions

O. V. Petukhova — concept, design and methodology, data collection, analysis and interpretation, writing — original draft, revision and editing; S. N. Yanishevsky — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing, final decision of submission; S. G. Scherbak — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing; A. M. Sarana — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision; A. Yu. Asinovskaya — concept, design and methodology; S. V. Makarenko — concept, design and methodology, data collection, analysis and interpretation; O. S. Popov — data collection, analysis

and interpretation; N. N. Sushentseva — data collection, analysis and interpretation; S. V. Apalko — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision.

Информация об авторах

Петухова Ольга Владимировна — врач-невролог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», ORCID: 0000-0002-5918-7450, e-mail: olya.petuchova84@mail.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», заведующий кафедрой последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-5047-2792, e-mail: sgsherbak@mail.ru;

Сарана Андрей Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного медицинского образования, директор Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-3198-8990, e-mail: asarana@mail.ru;

Асиновская Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт, заместитель главного врача по науке СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», старший научный сотрудник, доцент кафедры последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-5642-621X, e-mail: anna_anisenkova@list.ru;

Макаренко Станислав Вячеславович — начальник городского организационно-методического отдела по медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», ассистент кафедры последипломного медицинского образования Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0002-1595-6668, e-mail: st.makarenko@gmail.com;

Попов Олег Сергеевич — специалист СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», младший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-1778-0165, e-mail: ospopov@outlook.com;

Сушенцева Наталья Николаевна — начальник НИЛ трансляционной биомедицины СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», e-mail: navicula@yandex.ru;

Апалько Светлана Вячеславовна — кандидат биологических наук, начальник научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», старший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0002-3853-4185, e-mail: svetlana.apalko@gmail.com.

Author information

Olga V. Petukhova, MD, Neurologist, City Hospital No.40 of Kurortniy District; ORCID: 0000-0002-5918-7450, e-mail: olya.petuchova84@mail.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor of the Department of Neurology, Almazov National Research Medical Center; ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Sergey G. Scherbak, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Physician, City Hospital No.40 of Kurortniy District, Head of Postgraduate Medical Education Chair, Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-5047-2792, e-mail: sgsherbak@mail.ru;

Andrey M. Sarana, MD, PhD, Associated Professor, Postgraduate Medical Education Chair, Director, Medical Institute, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-3198-8990, e-mail: asarana@mail.ru;

Anna Yu. Asinovskaya, MD, PhD, Physician, Deputy Chief Physician for Science, City Hospital No.40 of Kurortniy District, Sestroretsk; Senior Researcher, Associated Professor, Postgraduate Medical Education Department, Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-5642-621X, e-mail: anna_anisenkova@list.ru;

Stanislav V. Makarenko, Head, City Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation, City Hospital No.40 of Kurortniy District, Assistant, Department of Postgraduate Medical Education, Medical Institute, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-1595-6668, e-mail: st.makarenko@gmail.com;

Oleg S. Popov, Specialist, City Hospital No.40 of Kurortniy District; Junior Researcher of Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-1778-0165, e-mail: ospopov@outlook.com;

Natalya N. Sushentseva, Head, Translational Biomedicine Laboratory, City Hospital No.40 of Kurortniy District; ORCID: 0000-0002-5100-5229, e-mail: navicula@yandex.ru;

Svetlana V. Apalko, PhD in Biology Sciences, Head, Research Department, City Hospital No.40 of Kurortniy District; Senior Researcher, Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-3853-4185, e-mail: svetlana.apalko@gmail.com.