

Связь иммунологических показателей с восстановлением двигательной и когнитивной функций пациента в остром периоде ишемического инсульта

А. М. Тынтерова^{1*}, Н. Н. Шушарина¹, А. М. Голубев², Е. М. Моисеева¹, Л. С. Литвинова¹

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка ул., д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. М. Тынтерова, Н. Н. Шушарина, А. М. Голубев, Е. М. Моисеева, Л. С. Литвинова. Связь иммунологических показателей с восстановлением двигательной и когнитивной функций пациента в остром периоде ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 4–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-4-14> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анастасия Михайловна Тынтерова, antynterova@mail.ru

Резюме

Цель исследования — на основании статистической методологии оценить связь иммунологических показателей с функциональным исходом при различной тяжести ишемического инсульта.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 78 пациентов с диагнозом ишемический инсульт, которых разделили на две группы: 1-я группа — 38 пациентов с NIHSS <5 баллов, 2-я группа — 40 пациентов с NIHSS 5–15 баллов. В качестве критериев функционального исхода выбрали показатели тяжести инсульта, степени инвалидизации, когнитивного снижения и повседневной активности путем вычисления разницы между показателями шкал NIHSS, mRS, MoCA и BI на момент поступления и 12-й день госпитализации. Лабораторное исследование включало оценку концентрации цитокинов подсемейств CXC и CC, интерлейкинов и TNF-α в плазме крови пациентов на 2-й день госпитализации. Для статистического анализа использовали алгоритмы машинного обучения, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy, дискриминантный анализ.

Результаты. Выявили, что значимым признаком для пациентов группы 1 является концентрация IL-1b и MPIF-1/CCL23, а для пациентов группы 2 — концентрация IL-16, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Gro-α/CXCL1 и IL-8/CXCL8. Установили положительную корреляцию динамики NIHSS с концентрациями TNF-α ($r=0,227$, $p=0,001$), MPIF-1/CCL23 ($r=0,380$, $p=0,00061$) и Gro-α/CXCL1 ($r=0,211$, $p=0,00001$), изменений mRS — с концентрациями MPIF-1/CCL23 ($r=0,277$, $p=0,00006$), Gro-α/CXCL1 ($r=0,211$, $p=0,0075$) и IL-16 ($r=0,211$, $p=0,00001$). Выявили значимую обратную связь когнитивной дисфункции с содержанием Eotaxin-2/CCL24 ($r=-0,378$, $p=0,00075$) и Gro-α/CXCL1 ($r=-0,313$, $p=0,0035$), IP-10/CXCL1 ($r=-0,214$, $p=0,00023$), а также снижения повседневной активности (IB) с концентрацией MPIF-1/CCL23 ($r=-0,345$, $p=0,0024$) и Gro-α/CXCL1 ($r=-0,210$, $p=0,00001$).

Заключение. Основными цитокинами, связанными с динамикой параметров функционально-когнитивного статуса пациентов в остром периоде ИИ, являются хемокины подсемейства CC — MPIF-1/CCL23 и Eotaxin-2/CCL24, кластера CXC — Gro-α/CXCL1 и IL-16. Несмотря на результаты, демонстрирующие отрицательное влияние повышения MPIF-1/CCL23, Gro-α/CXCL1, IL-16 и Eotaxin-2/CCL24 на регресс двигательных и когнитивных нарушений, необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на верификацию хемокинов подсемейств CXC и CC в качестве прогностических маркеров в отношении функционального исхода пациента в остром периоде ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; функциональный исход; тяжесть инсульта; цитокины; биомаркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование провели в рамках проекта «Приоритет 2030» Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Linking Immunological Parameters and Recovery of Patient's Motor and Cognitive Functions In The Acute Period of Ischemic Stroke

Anastasia M. Tynterova¹, Natalia N. Shusharina¹, Arkady M. Golubev²,
Ekaterina M. Moiseeva¹, Larisa S. Litvinova¹

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University
14 Alexander Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology
25 bldg 2 Petrovka Str., 107031 Moscow, Russia

Summary

Objective. To evaluate the relationship between immunological parameters and functional outcome in patients with varying severity of ischemic stroke based on statistical methodology.

Materials and methods. The prospective study included 78 patients diagnosed with ischemic stroke, who were distributed into two groups: group 1 — 38 mild stroke patients, NIHSS score < 5, group 2 — 40 moderate stroke patients, NIHSS score 5–15. Signs of stroke severity, degree of disability, cognitive decline, and activities of daily living were chosen as criteria to estimate the functional outcome by calculating the difference between the NIHSS, mRS, MoCA, and BI scales at the time of admission and on Day 12 of hospital stay. Lab tests included assessment of plasma concentrations of CXCL and CC subfamilies of cytokines, interleukins and TNF- α on Day 2 of hospital stay. Machine learning algorithms, the Python programming language, the Pandas and SciPy libraries, and discriminant analysis were used for statistical processing.

Results. The following parameters were found as significant: concentrations of IL-1 β and MPIF-1/CCL23 for — for group 1, and concentrations of IL-16, MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Gro- α /CXCL1 and IL-8/CXCL8 for group 2 patients. Positive correlation was established between NIHSS dynamics and concentrations of TNF- α ($R=0.227$, $P=0.001$), MPIF-1/CCL23 ($R=0.380$, $P=0.00061$) and Gro- α /CXCL1 ($R=0.211$, $P=0.00001$), and between changes in mRS and concentrations of MPIF-1/CCL23 ($R=0.277$, $P=0.00006$), Gro- α /CXCL1 ($R=0.211$, $P=0.0075$) and IL-16 ($R=0.211$, $P=0.00001$). There was a significant negative correlation between cognitive dysfunction and concentrations of Eotaxin-2/CCL24 ($R=-0.378$, $P=0.00075$), Gro- α /CXCL1 ($R=-0.313$, $P=0.0035$), and IP-10/CXCL1 ($R=-0.214$, $P=0.00023$), and between limited activities of daily living (IB) and concentrations of MPIF-1/CCL23 ($R=-0.345$, $P=0.0024$) and Gro- α /CXCL1 ($R=-0.210$, $P=0.00001$).

Conclusion. Chemokines form the CC family — MPIF-1/CCL23 and Eotaxin-2/CCL24, and the CXCL-Gro- α /CXCL1 and IL-16 clusters are the principal cytokines associated with the dynamics of patient's motor and cognitive functions recovery in the acute period of ischemic stroke. Although obtained results demonstrate negative effect of increased MPIF-1/CCL23, Gro- α /CXCL1, IL-16 and Eotaxin-2/CCL24 concentrations on the improvement of motor and cognitive impairments, further studies are needed to verify the CXCL and CC subfamilies chemokines as prognostic markers of patient's functional outcome in the acute period of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; functional outcome; severity of stroke; cytokine; biomarker

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was conducted within the framework of the «Priority 2030» project of the I. Kant Baltic Federal University.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) имеет доминирующее значение в структуре cerebrovascularных заболеваний, приводящих к инвалидизации и смертности во всем мире [1]. Наряду с гемореологическими и гемостатическими нарушениями, важным патогенетическим звеном нарушения кровообращения по ишемическому типу являются воспалительно-нейроиммунные процессы, опосредованные и регулируемые провоспалительными цитокинами [2].

Повышение содержания цитокинов, в том числе хемокинов, и молекул клеточной адгезии, непосредственно связанное с тяжестью и объемом церебрального инфаркта, усугубляет ишемическое повреждение головного мозга и влияет на функциональный исход инсульта [3–5]. В настоящее время накоплено достаточно данных, характеризующих роль интерлейкинов в развитии ишемии головного мозга [6, 7].

Другим перспективным направлением является изучение взаимосвязи тяжести инсульта и синтеза хемокинов, влияющих на активацию, дифференцировку и миграцию иммунных клеток [8–10]. На сегодняшний день у человека идентифицировано более 60 хемокинов с различной структурой и биологическими свойствами, составляющих, согласно

современной классификации 4 подсемейства, 2 из которых — CXCL и CC [11].

Результаты исследований иммунологического статуса у больных с ИИ демонстрируют прямую связь экспрессии хемокинов подсемейства CC — CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL15 (LKN-1) и CCL23 (MPIF-1) с тяжестью инсульта [12–14]. Хемокинами подсемейства CXCL, наиболее связанными с механизмами ишемии, являются CXCL1 (Gro- α), CXCL-2 (Gro- β), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC), CXCL12 (SDF-1 α + β), CXCL16 (SCYB16) и CXCL8 (IL-8) [15]. Понимание процессов дифференциальной экспрессии цитокинов различных подсемейств у пациентов в остром периоде инсульта позволит расширить представление о роли иммунного ответа в патогенезе ИИ, а также выделить отдельные цитокины или их комбинации в качестве потенциальных биомаркеров оценки тяжести ишемии и стратификации риска неблагоприятного исхода после инсульта.

Использование многофакторного дискриминантного анализа с применением методов машинного обучения (ML) в настоящее время является перспективным направлением в области фундаментальной медицины [16]. Основными клиническими направлениями ML яв-

ляются диагностика и прогнозирование, что значительно повышает возможности выявления риска развития ряда патологических процессов, степени их прогрессирования и функционального исхода [17].

Цель исследования — на основании статистической методологии оценить связь иммунологических показателей с функциональным исходом при различной тяжести ишемического инсульта.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта (Выписка из протокола заседания № 34 от 29.09.2022) и проведено с октября 2022 по февраль 2023 г.

В исследование включили 78 пациентов первичного сосудистого центра с диагнозом «Ишемический инсульт». Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали.

С целью верификации подтипа ИИ, согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [18], провели клинко-диагностические обследования в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом.

При поступлении пациентам проводили неврологический осмотр и стандартизированные методы обследования — КТ/МРТ головного мозга, транскраниальную доплерографию экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиограмму в 12 отведениях, общеклинический и биохимический анализ крови, пульсоксиметрию.

При необходимости, в плановом порядке дополнительное обследование включало МР/КТ — ангиографию, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, развернутую коагулограмму, обследование на наличие системных заболеваний, анализ крови на гомоцистеин, люмбальную пункцию. Тромболитическую терапию не проводили в связи с наличием противопоказаний или поступлением пациента в стационар вне терапевтического окна.

Оценку нейровизуализационных показателей осуществляли по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Начальные ишемические изменения в бассейне средней мозговой артерии оценивали с использованием шкалы ASPECTS (Alberta stroke programme early CT score).

При поступлении и на момент выписки оценивали функциональное состояние всех пациентов с использованием стандартных шкал [19]. Тяжесть инсульта верифицировали в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), степень инвалидизации — по Модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin scale, mRS), когнитивное снижение — по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), по-

казатель повседневной активности в соответствии с индексом Бартеля (Barthel Index, BI).

В зависимости от показателя NIHSS пациентов разделили на две группы: 1-я группа — 38 пациентов с легким неврологическим дефицитом (NIHSS <5 баллов); 2-я группа — 40 пациентов с умеренными неврологическими нарушениями (NIHSS — 5–15 баллов). Исходный уровень NIHSS в 1-й группе составил 4 [3; 4], у больных 2-й группы — 10 [7; 13] баллов. Пациенты групп 1 и 2 были сопоставимы по демографической характеристике и характеристике церебрального ИИ (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись: клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу ишемический инсульт; возраст от 60 до 80 лет; балл по NIHSS ≤ 15; ясный уровень сознания пациентов на момент исследования.

Критерии исключения включали перенесенные ранее неврологическое и психиатрическое заболевания; геморрагический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, ИИ в вертебробазиллярном бассейне, грубую моторную и/или сенсорную афазию.

В качестве критериев функционального исхода острого ишемического инсульта рассматривали изменение состояния пациента, которое обозначали абсолютными значениями путем вычисления разницы между параметрами NIHSS, mRS, BI и MoCA на момент поступления и 12-й день госпитализации (показатель прироста/снижения, дельта, Δ) — Δ MoCA, Δ NIHSS, Δ BI, Δ mRS

Лабораторное исследование включало количественное определение концентраций биологически активных молекул (цитокинов) в плазме крови пациентов. Забор крови осуществляли на 2-й день госпитализации. Исследовали интерлейкины (IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-16), хемокины подсемейства CC (MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13, MIP-1d/CCL15, MIP-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Eotaxin/CCL11) и подсемейства CXC (Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL2, IP-10/CXCL10, SCYB16/CXCL16, IL-8/CXCL8), TNF-a.

Анализ проводили методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex® 200 Systems, «Bio-Rad», США) с использованием коммерческой тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, «Bio-Rad», США). Результаты выражали в пг/мл.

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V 23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy и методы многофакторного анализа с применением алгоритмов машинного обучения (ML).

Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних ариф-

Таблица 1. Демографическая характеристика и характеристика церебрального ишемического инсульта в каротидном бассейне у пациентов 1-й и 2-й групп.

Показатели	Значения показателей в группах		p
	1, n=38	2, n=40	
Демографическая характеристика, n (%)			
Мужчины	23 (60,5)	24 (60,0)	0,964
Женщины	15 (39,5)	16 (40,0)	0,964
Средний возраст	68,32±5,62	66,81±4,92	0,212
Подтип ИИ (TOAST), n (%)			
ИИ вследствие атеросклероза крупных артерий (атеротромботический)	8 (21,1)	13 (32,5)	0,256
ИИ вследствие кардиогенной эмболии (кардиоэмболический)	20 (52,6)	14 (35,0%)	0,117
ИИ вследствие окклюзии мелких артерий (лакунарный)	7 (18,4)	11 (27,5)	0,340
ИИ неустановленной этиологии	3 (7,9)	2 (5,0)	0,601
Клинические шкалы (баллы), Me [Q1; Q3]			
Barthel Index, BI	83 [70; 100]	76 [55; 80]*	0,001
Modified Rankin scale, mRS	1,6 [0; 3]	3,5 [1; 5]*	0,008
MoCA	23 [16; 29]	21 [18; 25]*	<0,001
NIHSS	4 [3; 4]	10 [7; 13]*	<0,001
ASPECTS	8 [8; 9]	8 [7; 9]	1,000

Примечание. * — статистически значимые отличия между группами.

метических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Данные с нормальным распределением сравнивали с помощью дисперсионного теста ANOVA для зависимых и независимых выборок.

В случае ненормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$. Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони ($p < 0,0125$).

Не использовали *Z*-оценку для расчета по MoCA-тесту и предотвращения возникновения статистической ошибки II рода (ложноотрицательное заключение) в отсутствие референсных показателей контрольной группы.

Для оценки связи параметров функционального исхода по шкалам NIHSS, mRS, BI и MoCA с показателями сывороточной концентрации цитокинов на 2-й день госпитализации вычисляли коэффициент корреляции (*r*).

Значение *r* находилось в промежутке от -1 до 1 , где 1 — полная обратная зависимость, 0 — отсутствие какой-либо зависимости, 1 — полная прямая зависимость. Для оценки корреляции непрерывных значений, включающих признаки, исчисляемые в баллах, выбрали метод Фехнера. В качестве порога выбрали стандартное значение — $0,05$. Если *p*-значение было меньше $0,05$, считали, что значимость

коэффициента корреляции подтверждается статистически. Коэффициенты корреляции с *p*-значением выше $0,05$ исключали из рассмотрения.

Корреляционный анализ выполняли отдельно для каждой группы с учетом четырех групп предикторов. Разбиение по группам в соответствии с параметрами функционального исхода не проводили вследствие отсутствия значимого влияния статистических результатов на общий характер корреляционных связей.

Дискриминантный анализ с применением алгоритмов ML осуществляли в два этапа. На первом этапе использовали метод Градиентного Бустинга [20] с интерпретируемыми результатами для обработки непрерывных значений показателей сывороточных концентраций цитокинов. На втором этапе, с целью определения значимости признака и отсеивания ложных корреляций, применяли метод Boruta для определения порогового значения и выявления значимости признаков [21].

Важность (значимость) признака определялась, как полный прирост информации, обусловленный выбором признака. В исходном датасете пропущенные и неполные значения отсутствовали.

Результаты

На момент проведения исследования состояние всех больных на фоне проведенной базисной терапии было стабильным. За время госпитализации не зафиксировано ни одного летального исхода.

На основании проведенного обследования у пациентов верифицировали следующие клинические и нейровизуализационные признаки ишемического инсульта (табл. 1).

Установили, что пациенты 2-й группы, по сравнению с 1-й группой, имели статистически значимое снижение когнитивной функции по шкале MoCA ($p < 0,001$), ежедневной активности,

соответственно BI ($p<0,001$) и степени инвалидизации, согласно mRS ($p<0,001$). Статистически значимых отличий по другим признакам между группами не выявили ($p>0,05$).

На основании результатов дискриминантного анализа с применением ML у пациентов 1-й группы выявили наиболее важные признаки (прирост информации, п. и.) в отношении концентрации IL-1b и MPIF-1/CCL23. При исследовании концентраций цитокинов у пациентов 2-й группы выявили релевантные значения в отношении хемокинов CCL, CXCL — MPIF-1/CCL23, Eotaxin-2/CCL24, Gro-a/CXCL1, IL-8/CXCL8 и интерлейкина IL-16 (рис. 1)

Суммируя полученные результаты, можно считать, что иммунологическими показателями, непосредственно связанными с тяжестью инсульта, являются хемоаттрактанты рецепторов CD4 (IL-16), CXCR2 (Gro-a/CXCL1), CXCR1-2 (IL-8/CXCL8), CCR3 (Eotaxin-2/CCL24) и CCR1 (MPIF-1/CCL23).

Значения показателей NIHSS, mRS, MoCA и BI на момент поступления и 12-й день госпитализации представили в табл. 2.

Анализ динамики показателей основных клинических шкал выявил статистически значимое повышение показателей MoCA и BI, снижение — NIHSS и mRS после проведенной базисной терапии и раннего восстановительного лечения у пациентов обеих групп (рис. 2).

При исследовании корреляционных взаимоотношений между исходной концентрацией цитокинов и показателями функционального исхода по шкалам mRS, MoCA, BI и NIHSS (Δ MoCA, Δ NIHSS, Δ BI, Δ mRS) в обеих группах установили связи различной силы и направленности.

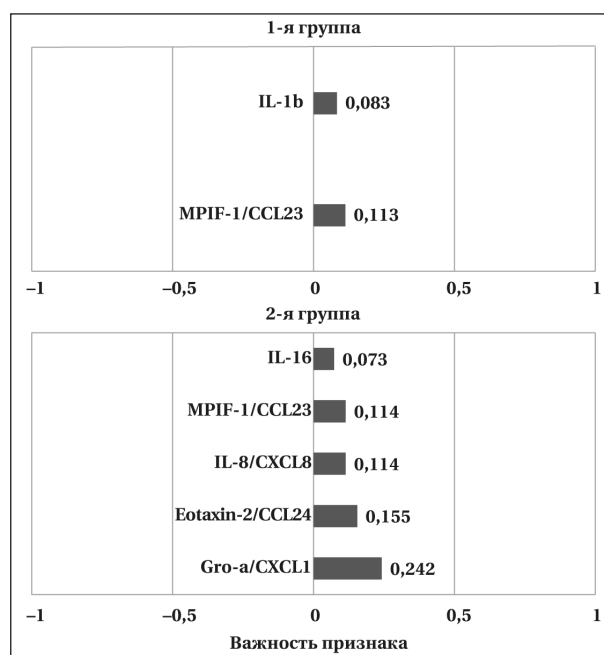


Рис. 1. Релевантные показатели концентрации цитокинов у пациентов с ИИ легкой и умеренной степени тяжести на 2-й день госпитализации.

У пациентов 1-й группы установили значимую корреляцию между концентрацией MPIF-1/CCL23 и показателями Δ mRS ($r=0,217$, $p=0,0004$), Δ BI ($r=-0,225$, $p<0,0001$) и Δ NIHSS ($r=0,214$, $p<0,0001$). В отношении динамики когнитивных функций по шкале MoCA (Δ MoCA) — выявили их отрицательную связь с показателями концентрации Gro-a/CXCL1 ($r=-0,213$, $p=0,005$). Показатели исхода по mRS (Δ mRS) имели положительную корреляцию с концентрацией IL-16 ($r=0,244$, $p=0,0007$, рис. 3).

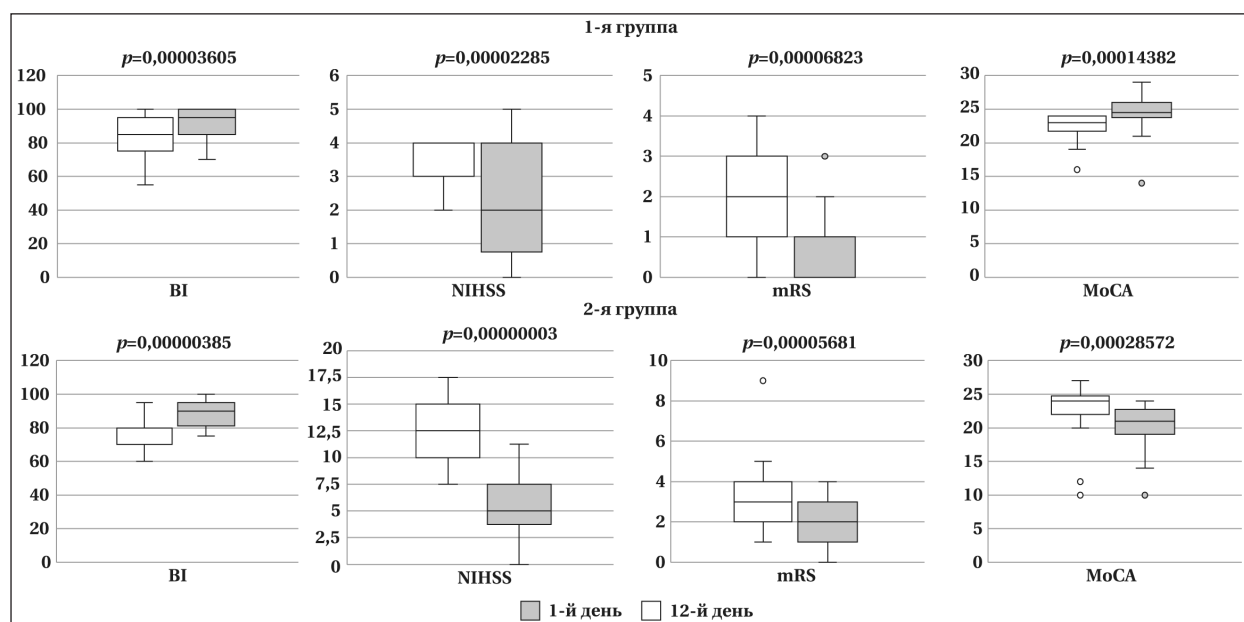


Рис. 2. Динамика показателей основных клинических шкал до и после лечения.

Таблица 2. Сравнительные характеристики клинических показателей при поступлении и на 12-й день госпитализации пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах				<i>p</i>
	1, <i>n</i> =38		2, <i>n</i> =40		
	1-й день	12-й день	1-й день	12-й день	
BI	83 [70; 100]	93 [80; 100]	76 [55; 80]	87 [75; 100]	$p_1=0,0004^*$ $p_2\leq 0,0001^*$ $p_3=0,163$
mRS	1,6 [0; 3]	0,5 [0; 1]	3,5 [1; 5]	2 [0; 4]	$p_1\leq 0,0001^*$ $p_2\leq 0,0001^*$ $p_3\leq 0,001^*$
MoCA	23 [16; 29]	24 [15; 29]	21 [18; 25]	22,5 [11; 27]	$p_1=0,0057^*$ $p_2=0,0016^*$ $p_3=0,034$
NIHSS	4 [3; 4]	2 [0; 4]	10 [7; 13]	5 [0; 9]	$p\leq 0,0001^*$ $p_2\leq 0,0001^*$ $p_3\leq 0,0001^*$

Примечание. p_1 – показатель статистического отличия между параметрами на 1-й и 12-й дни госпитализации в 1-й группе; p_2 – показатель статистического отличия между параметрами на 1-й и 12-й дни госпитализации во 2-й группе; p_3 – показатель статистического отличия параметров между группами на 12-й день госпитализации; * – статистически значимые отличия между группами сравнения.

Корреляционные взаимоотношения между показателями функционального исхода и концентрациями хемокинов подсемейства CXС у пациентов 2-й группы представили на рис. 3.

При оценке связи показателя когнитивного дефицита по шкале MoCA (Δ MoCA) с концентрацией цитокинов у пациентов 2-й группы выявили статистически значимую отрицательную корреляцию с показателями концентраций Eotaxin-2/CCL24 ($r=-0,388$, $p=0,00075$) и Gro-

a/CXCL1 ($r=-0,319$, $p=0,0035$) и IP-10/CXCL1 ($r=-0,274$, $p=0,00023$). Выявили статистически значимую обратную корреляцию показателей Δ BI с содержанием хемокинов MPIF-1/CCL23 ($r=-0,345$, $p=0,0024$) и Gro-a/CXCL1 ($r=-0,210$, $p=0,00001$). Отметили статистически значимую прямую корреляцию показателя Δ mRS с показателем MPIF-1/CCL23 ($r=0,294$, $p=0,00006$), Gro-a/CXCL1 ($r=0,230$, $p=0,0075$) и IL-16 ($r=0,200$, $p=0,00001$). Выявили также положительную

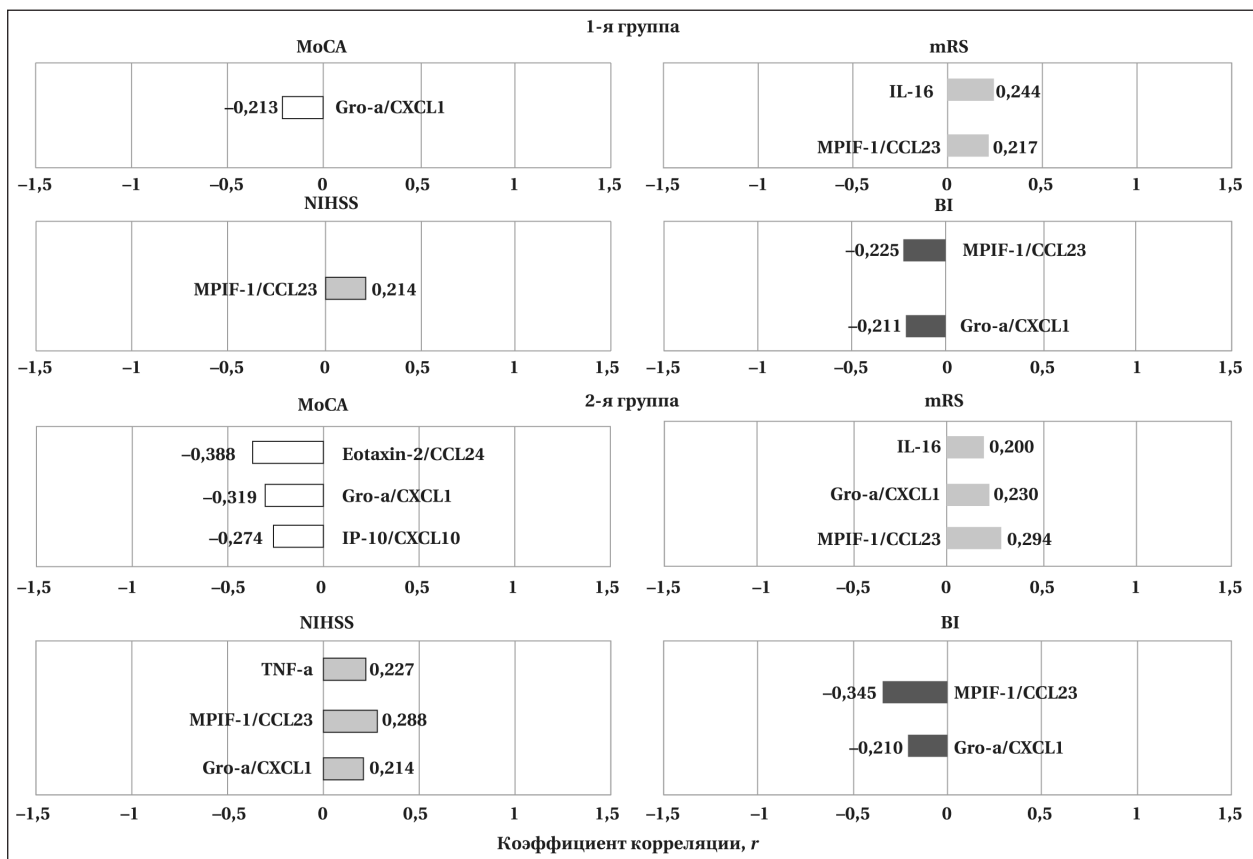


Рис. 3. Корреляция содержания цитокинов (пг/мл) с показателями основных клинических шкал (баллы) у пациентов с ИИ легкой и умеренной степени тяжести.

корреляцию показателей функционального исхода по NIHSS (Δ NIHSS) с концентрациями цитокинов TNF- α ($r=0,227$, $p=0,001$), MPIF-1/CCL23 ($r=0,288$, $p=0,00061$) и Gro- α /CXCL1 ($r=0,214$, $p=0,00001$).

Обсуждение

Прогнозирование функционального исхода пациентов с ишемическим инсультом представляет собой сложную задачу для большинства клиницистов в силу недостаточного понимания механизмов формирования ишемии и отсутствия четких прогностических алгоритмов [22–24]. Полиморфизм факторов, влияющих на функциональный исход заболевания, обуславливает целесообразность применения структурированных и комплексных методик для персонифицированной оценки состояния пациента в раннем периоде ИИ [25].

Результаты исследования статуса пациента с применением таких инструментов, как mRS, Barthel Index и MoCA, показали, что у пациентов с умеренной степенью тяжести инсульта в неврологическом и когнитивном статусе преобладают снижение повседневной активности, когнитивной функции и степени независимости, что подтверждает связь данных параметров с уровнем NIHSS.

Полученные результаты соответствуют данным других исследований, в которых показано, что в настоящее время основными предикторами восстановления пациента являются двигательные и когнитивные нарушения, возраст, грубые афатические расстройства и исходная функция повседневной активности [26–28]. Однако для разработки рациональной прогностической модели восстановления после инсульта применение оценочных шкал является недостаточным.

Так, шкала NIHSS, которая является универсальным инструментом мониторинга эффективности терапии, малоинформативна при оценке симптомов поражения переднего и заднего артериальных бассейнов и недоминантного полушария головного мозга [29]. Шкалы, продемонстрировавшие надежность и достоверность в отношении различных видов повседневной деятельности и исходов инсульта (BI и mRS), недостаточно чувствительны для оценки когнитивного профиля, речевой и зрительной функций [30]. Шкала MoCA обладает недостаточной специфичностью в отношении развернутой диагностики когнитивной дисфункции и, как правило, используется в качестве скрининга умеренных когнитивных нарушений.

Таким образом, для оптимизации прогнозирования функционального исхода ИИ необходимо расширить спектр предиктивных мар-

керов и, помимо использования результатов оценочных шкал, рассматривать лабораторные показатели в качестве информативных критериев в отношении восстановления пациента в остром периоде ИИ [31].

Для повышения достоверности прогноза целесообразно опираться на алгоритмы математического моделирования и построения дискретной функции с учетом клинических и параклинических данных.

Современные тенденции изучения иммунологических и биологических механизмов развития ишемии определяют новые направления в верификации биомаркеров функционального исхода пациентов с различной тяжестью инсульта и роли цитокинов в регуляции механизмов патогенеза ишемии [32, 33].

В настоящем исследовании результаты оценки содержания интерлейкинов с применением методов машинного обучения выявили наиболее важные признаки в отношении экспрессии IL-16 для пациентов с умеренной тяжестью инсульта. Связь повышенной концентрации IL-16 с неврологическим дефицитом объясняется его непосредственным действием на экспрессию воспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6, что усугубляет ишемию и повреждение головного мозга [34, 35].

Исследование экспрессии хемокинов кластера CCL, членов подсемейства CC, выявило, что основными предсказателями данной группы, связанными с тяжестью инсульта, являются MPIF-1/CCL23 и Eotaxin-2/CCL24.

Хемокиновый лиганд CCL23, обладающий хемотаксической активностью в отношении Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов и стимулирующий выработку провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, в настоящее время рассматривается, как новый перспективный биомаркер для ранней диагностики повреждений головного мозга [36, 37]. Результаты настоящего исследования демонстрируют непосредственную связь между повышением концентрации MPIF-1/CCL23 и снижением повседневной активности и уровня независимости по шкалам mRS, BI у пациентов с умеренной тяжестью ИИ. Полученные результаты согласуются с данными исследований, демонстрирующих положительную корреляцию экспрессии MPIF-1/CCL23 с показателями NIHSS и отрицательную с показателями BI, что позволяет рассматривать данный хемокин в качестве инструмента прогнозирования функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом [38, 39].

Eotaxin-2/CCL24 является мощным хемотактантом для эозинофилов, базофилов и лимфоцитов, распределенных в различных тканях, включая головной мозг [40].

Несмотря на то, что в современной литературе нет убедительных данных об изменении содержания Eotaxin-2 в острый период ИИ, полученные результаты демонстрируют отчетливое повышение Eotaxin-2/CCL24 в сыворотке пациентов с умеренной степенью тяжести ишемии и связь его концентрации с когнитивной дисфункцией по шкале MoCA.

Наиболее вероятным объяснением этих результатов является доказанное в экспериментальных исследованиях воздействие Eotaxin-2 на механизмы атерогенеза посредством индукции экспрессии толл-подобного рецептора 4 (TLR4) с последующим нарушением функции эндотелия и прогрессированием атеросклероза [41].

Важными показателями, связанными с тяжестью инсульта, явилось содержание хемокинов подсемейства CXC — Gro-a/CXCL1 и IL-8/CXCL8. Установили отчетливую обратную связь концентраций Gro-a/CXCL1 с показателями когнитивной функции по шкале MoCA и уровнем дневной активности по шкале Бартеля.

Gro-a/CXCL1, воздействуя через рецепторы CXCR2, является мощным хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов. Наряду с макрофагами, нейтрофилы являются преобладающими иммунными клетками, присутствующими в зоне ишемии, непосредственно участвуя в механизмах атерогенеза, асептического воспаления и тромбообразования в остром периоде ИИ [42, 43].

Ранее рядом исследователей уже была определена роль CXCL1 в образовании активных форм кислорода, которые, в свою очередь, индуцируют и модулируют процессы нейровоспаления [44]. Исследования последних лет демонстрируют связь уровня экспрессии CXCL1 в острой фазе ИИ с объемом гиподенсивных участков головного мозга по данным нейровизуализации [45]. Повышение концентрации Gro-a/CXCL1 в сыворотке крови пациентов в острой фазе ИИ отражают раннюю системную продукцию CXCL1. Не менее значимы результаты работ, посвященных изучению участия лиганда CXCR1 в механизмах нейрогенеза [46, 47].

Экспериментальные исследования демонстрируют экспрессию Gro-a/CXCL1 в зонах зубчатой извилины гиппокампа и микроглии после индуцированного, в том числе гипоксически-ишемического, повреждения головного мозга на моделях экспериментальных животных [48]. Подобные результаты были подтверждены и в ряде клинических исследований, демонстрирующих повышение CXCL1 в клетках-предшественниках нейронов гиппокампа человека и определение экспрессии CXCL1 в спинномозговой жидкости у пациентов с болезнью Альцгеймера [49].

Таким образом, полученные ранее экспериментальные и клинические данные сопоставимы с результатами настоящего исследования и могут объяснить взаимоотношения экспрессии Gro-a/CXCL1 с когнитивной дисфункцией и снижением показателей VI в группе пациентов с умеренной тяжестью ИИ.

IL-8 представляет собой хемотаксический цитокин, который также, как и Gro-a/CXCL1 является хемоаттрактантом нейтрофилов. Способствуя хемотаксису воспалительных клеток, приводящих к нейтрофильной инфильтрации в области ишемии, повышение содержания IL-8/CXCL8 усиливает воспалительный процесс, что усугубляет течение инсульта [50].

В настоящее время представлены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие положительную корреляцию степени клинического ухудшения и инвалидизации с содержанием сывороточного IL-8 [51]. Мы продемонстрировали связь CXCL8 только с тяжестью инсульта в отсутствии корреляционных взаимоотношений с другими клиническими шкалами.

Ограничения. Основным ограничением явилась недостаточная выборка пациентов, что было обусловлено лимитированными возможностями лабораторной диагностики и исключением из регистрационных данных пациентов с тяжелым инсультом.

Заключение

Основными цитокинами, связанными с динамикой параметров функционально-когнитивного статуса пациентов в остром периоде ИИ являются хемокины семейства CC — MPIF-1/CCL23 и Eotaxin-2/CCL24, кластера CXC — Gro-a/CXCL1 и IL-16. Исходное повышение концентрации MPIF-1/CCL23 и Gro-a/CXCL1 негативно отражается на регрессе неврологического дефицита, восстановлении дневной активности и независимости пациента независимо от тяжести ИИ. Экспрессия IL-16 преимущественно связана с показателями инвалидизации в соответствии с Модифицированной шкалой Рэнкина. Повышение концентрации Eotaxin-2/CCL24 в большей степени ассоциировано с когнитивным статусом пациентов с умеренной тяжестью ИИ.

Несмотря на результаты, демонстрирующие отрицательное влияние повышения MPIF-1/CCL23, Gro-a/CXCL1, IL-16 и Eotaxin-2/CCL24 на регресс двигательных и когнитивных нарушений, необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на верификацию хемокинов подсемейств CXC и CC в качестве прогностических маркеров в отношении функционального исхода пациента в остром периоде ИИ.

Внедрение методов машинного обучения в неврологическую практику может, в свою очередь, обеспечить точные и доступные прогнозы функционального исхода пациента с инсультом, что является фундаментальной задачей современной клинической медицины и системы здравоохра-

нения. Дискриминантный анализ широкого спектра переменных, связанных с заболеванием, позволит практикующим врачам более эффективно прогнозировать возможности восстановления пациента с инсультом, не прибегая к трудоемким диагностическим методикам.

Литература

1. Ключихина О. А., Шпрах В. В., Стаховская Л. В., Полунина О. С., Полунина Е. А. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6 (1): 75–80. [Klochikhina O. A., Shprach V. V., Stakhovskaya L. V., Polunina O. S., Polunina E. A. Dynamics of stroke morbidity and mortality over an eight-year period in the territories included in the Federal program for the reorganization of care for stroke patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6 (1): 75–80. (in Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2021–6.1.10.
2. Song S. H., Kim J. H., Lee J. H., Yun Y. M., Choi D. H., Kim H. Y. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 20. DOI: 10.1186/s12883-017-0808-3. PMID: 28143595.
3. Голубев А. М., Гречко А. В., Захарченко В. Е., Канарский М. М., Петрова М. В., Борисов И. В. Характеристика кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 23–34. [Golubev A. M., Grechko A. V., Zakharchenko V. E., Kanarsky M. M., Petrova M. V., Borisov I. V. Comparative characterization of candidate molecular markers in ischemic and hemorrhagic stroke. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 23–34. (in Russ. & Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
4. Maida C. D., Norrito R. L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (18): 6454. DOI: 10.3390/ijms21186454. PMID: 32899616.
5. Прилуцкая И. А., Крюк Ю. Я. Уровни фактора некроза опухолей α у больных ишемическим инсультом. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (4): 755–764. [Prilutskaya I. A., Kryuk Yu. Ya. Levels of tumor necrosis factor alpha in patients with ischemic stroke. *Medical immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2019; 21 (4): 755–764. (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-755-764.
6. Быкова А. Ю., Кулеш А. А., Кайлева Н. А., Куклина Е. М., Шестаков В. В. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 18 (4): 16–25. [Bykova A. Yu., Kulesh A. A., Kayleva N. A., Kuklina E. M., Shestakov V. V. Interrelation of the dynamics of serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-10 with clinical data in acute period of ischemic stroke and the strategy of reperfusion therapy. *Bulletin of Siberian Medicine/Bulleten Sibirskoy Meditsiny*. 2020; 18 (4): 16–25. (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-16-25.
7. Вознюк И. А., Ильина О. М., Коломенцев С. В. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; 4 (98): 90–98. [Voznyuk I. A., Ilyina O. M., Kolomentsev S. V. Ischemic stroke as a clinical form and pathogenetic model in the structure of central nervous system lesions in COVID-19. *Bulletin of Restorative Medicine/Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny*. 2020; 4 (98): 90–98. (in Russ.)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98.
8. Ransohoff R. M., Trettel F. Editorial Research Topic «Chemokines and chemokine receptors in brain homeostasis». *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 132. DOI: 10.3389/fncel.2015.00132. PMID: 25904848.
9. Голубев А. М., Петрова М. В., Гречко А. В., Захарченко В. Е., Кузовлев А. Н., Ершов А. В. Молекулярные маркеры ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 11–22. [Golubev A. M., Petrova M. V., Grechko A. V., Zakharchenko V. E., Kuzovlev A. N., Ershov A. V. Molecular markers of ischemic stroke. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (5): 11–22. (in Russ. & Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-11-22.
10. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2. PMID: 31291966.
11. Hughes C. E., Nibbs, R. J. B. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J*. 2018; 285 (16): 2944–2971. DOI: 10.1111/febs.14466. PMID: 29637711.
12. Feng Y. Q., Xu Z. Z., Wang Y. T., Xiong Y., Xie W., He Y. Y., Chen L., et al. Targeting C-C chemokine receptor 5: key to opening the neurorehabilitation window after ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2022; 16: 876342. DOI: 10.3389/fncel.2022.876342. PMID: 35573839.
13. Chen C., Chu S. F., Liu D. D., Zhang Z., Kong L. L., Zhou X., Chen N. H. Chemokines play complex roles in cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2018; 112: 146–158. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.06.008. PMID: 28629771.
14. Воробьев С. В., Янишевский С. Н., Кудрявцев И. В., Шубина К. М., Антушева М. С., Кузнецова Р. Н., Серебрякова М. К., с соавт. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта. *Медицинский Совет*. 2023; (3): 8–16. [Vorobyov S. V., Yanishevsky S. N., Kudryavtsev I. V., Shubina K. M., Antusheva M. S., Kuznetsova R. N., Serebryakova M. K., et al. Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke. *Medical Council/Meditsinskiy Sovet*. 2023; (3): 8–16. (in Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2023-024.
15. Amin M., Vakilian A., Mahmoodi M. H., Hassanshahi G., Falaht-Pour S. K., Dolatabadi M. R., Nadimi A. E. Circulatory levels of C-X-C motif chemokine ligands 1, 9, and 10 are elevated in patients with ischemic stroke. *Eurasian J Med*. 2017; 49 (2): 92–96. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2017. PMID: 28638249.
16. Sidey-Gibbons J. A. M., Sidey-Gibbons C. J. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019; 19 (1): 64. DOI: 10.1186/s12874-019-0681-4. PMID: 30890124.
17. Deo R. C. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015; 132 (20): 1920–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593. PMID: 26572668.
18. Adams H. P., Jr Bendixen B. H., Kappelle L. J., Biller J., Love B. B., Gordon D. L., Marsh E. E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24 (1): 35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35. PMID: 7678184.
19. Kasner S. E. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006; 5 (7): 603–612. DOI: 10.1016/S1474-4422 (06)70495-1. PMID: 16781990.

20. Chen T., Guestrin C. XGBoost: a scalable tree boosting system. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on knowledge discovery and data mining (KDD '16)*. Association for computing machinery, New York, NY, USA. 2016: 785–794. DOI: 10.1145/2939672.2939785.
21. Kursa M. B., Jankowski A., Rudnicki W. R. Boruta — a system for feature selection. *Fundamenta Informaticae*. 2010; 101 (4): 271–285. DOI: 10.3233/FI-2010-288.
22. Shin S., Lee Y., Chang W. H., Sohn M. K., Lee J., Kim D. Y., Shin Y. I., et al. Multifaceted assessment of functional outcomes in survivors of first-time stroke. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (9): e2233094. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.33094. PMID: 36149652.
23. Yeh H. J., Huang N., Chou Y. J., Cheng S. P., Lee W. K., Lai C. C., Cheng C. C. Older age, low socioeconomic status, and multiple comorbidities lower the probability of receiving inpatient rehabilitation half a year after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98 (4): 707–715. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.08.468. PMID: 27633939.
24. Alonso A., Ebert A. D., Kern R., Rapp S., Hennerici M. G., Fatar M. Outcome predictors of acute stroke patients in need of intensive care treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40 (1–2): 10–17. DOI: 10.1159/000430871. PMID: 26022716.
25. Глуценкова Н. В., Саркисян О. Г., Гончарова З. А. Злокачественный ишемический инсульт: клинические и биохимические особенности диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023; 4 (2): 35–45. [Glushenkova N. V., Sarkisian O. G., Goncharova Z. A. Malignant ischemic stroke: clinical and biochemical features of diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice/Yuzhno-Rossiyskiy Zhurnal Terapevticheskoy Praktiki*. 2023; 4 (2): 35–45. (in Russ.)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-35-45.
26. Kongsawadsi S., Klaphajone J., Wivatvongvana P., Watcharasakul P. Prognostic factors of functional outcome assessed by using the modified rankin scale in subacute ischemic stroke. *J Clin Med Res*. 2019; 11 (5): 375–382. DOI: 10.14740/jocmr3799. PMID: 31019633.
27. Harvey R. L. Predictors of functional outcome following stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015; 26 (4): 583–98. DOI: 10.1016/j.pmr.2015.07.002. PMID: 31019633.
28. Chen W. C., Hsiao M. Y., Wang T. G. Prognostic factors of functional outcome on post-acute stroke in the rehabilitation unit. *J Formos Med Assoc*. 2022; 121 (3): 670–678. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.07.009. PMID: 34303583.
29. Abzhandadze T., Reinholdsson M., Stibrant Sunnerhagen K. NIHSS is not enough for cognitive screening in acute stroke: a cross-sectional, retrospective study. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 534. DOI: 10.1038/s41598-019-57316-8. PMID: 31953508.
30. Siniscalchi A. Use of stroke scales in clinical practice: current concepts. *Turk J Emerg Med*. 2022; 22 (3): 119–124. DOI: 10.4103/2452-2473.348440. PMID: 35936953.
31. Тынтерова А. М., Моисеева Е. М., Голубев А. М., Шушарина Н. Н. Роль эндотелинергических и нитроксидагических реакций в прогнозировании функционального исхода пациентов с различной степенью тяжести ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5). [Tynterova A. M., Moiseeva E. M., Golubev A. M., Shusharina N. N. The role of endothelinergic and nitroxydergic reactions in predicting the functional outcome in patients with ischemic stroke of different severity. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (5). (in Russ.&Engl.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2354.
32. Pawluk H., Woźniak A., Grześk G., Kołodziejska R., Kozakiewicz M., Kopkowska E., Grzechowiak E., et al. The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke. *Clin Interv Aging*. 2020; 15: 469–484. DOI: 10.2147/CIA.S233909. PMID: 32273689.
33. Mizum A., Yenari M. A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke. *Front Neurol*. 2017; 8: 467–487. DOI: 10.3389/fneur.2017.00467. PMID: 28936196.
34. Ганковская Л. В., Стаховская Л. В., Греченко В. В., Кольцова Е. А., Уварова О. С., Демина М. Д., Громова Т. В., с соавт. Гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (4): 665–674. [Gankovskaya L. V., Stakhovskaya L. V., Grechenko V. V., Koltsova E. A., Uvarova O. S., Demina M. D., Gromova T. V., et al. Hyperexpression of TLR2 and TLR4 in patients with ischemic stroke in the acute period of the disease. *Medical immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2020; 22 (4): 665–674. (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-HOT-1971.
35. Kleinschnitz C., Kraft P., Dreykluft A., Hagedorn I., Göbel K., Schuhmann M. K., Langhauser F., et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood*. 2013; 121: 679–91. DOI: 10.1182/blood-2012-04-426734. PMID: 23160472.
36. Faura J., Bustamante A., Penalba A., Giralto D., Simats A., Martínez-Sáez E., Alcolea D., et al. CCL23: a chemokine associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2020; 73 (4): 1585–1595. DOI: 10.3233/JAD-190753. PMID: 31958084.
37. Черных Е. Р., Шевела Е. Я., Морозов С. А., Останин А. А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (1): 19–34. [Chernykh E. R., Shevela E. Ya., Morozov S. A., Ostanin A. A. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Medical immunology/Meditsinskaya Immunologiya*. 2018; 20 (1): 19–34. (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34.
38. Wang X., Yang Y., Zhao Z., Li P., Ma C., Zhu B. Diagnostic value of serum MIF and CCL23 in the patients with acute cerebral infarction. *Clin Lab*. 2020; 66 (11). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200239. PMID: 33180438.
39. Li Y. S., Chen W., Liu S., Zhang Y. Y., Li X. H. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with infarct volumes and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2017; 127 (6): 539–546. DOI: 10.1080/00207454.2016.1211648. PMID: 27402018.
40. Furer V., Hazan E., Mor A., Segal M., Katav A., Aloush V., Elkayam O., et al. Elevated levels of eotaxin-2 in serum of fibromyalgia patients. *Pain Res Manag*. 2018; 2018: 7257681. DOI: 10.1155/2018/7257681. PMID: 29861805.
41. Tsai C. S., Huang C. Y., Chen C. H., Lin Y. W., Shih C. M., Tsao N. W., Chiang K. H., et al. Eotaxin-2 increased toll-like receptor 4 expression in endothelial cells in vitro and exacerbates high-cholesterol diet-induced atherogenesis *in vivo*. *Am J Transl Res*. 2016; 8 (12): 5338–5353. PMID: 28078007.
42. Sreeram Kumar V., Adrover J. M., Ballesteros I., Cuartero M. I., Rossaint J., Bilbao I., Nacher M., et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014; 346 (6214): 1234–1238. DOI: 10.1126/science.1256478. PMID: 25477463.
43. Gill D., Sivakumaran P., Wilding P., Love M., Veltkamp R., Kar A. Trends in C-reactive protein levels are associated with neurological change twenty-four hours after thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25 (8): 1966–1999. DOI: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2016.05.003. PMID: 27212272.
44. Boro M., Balaji K. N. CXCL1 and CXCL2 regulate NLRP3 inflammasome activation via G-Protein-coupled receptor CXCR2. *J Immunol*. 2017; 199 (5): 1660–1671. DOI: 10.4049/jimmunol.1700129. PMID: 28739876.
45. Zhu W., Nan Y., Wang S., Liu W. Bioinformatics analysis of gene expression profiles of sex differences in ischemic stroke. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 2478453. DOI: 10.1155/2019/2478453. PMID: 31183363.
46. Huang F., Lan Y., Qin L., Dong H., Shi H., Wu H., Zou Q., et al. Astragaloside IV promotes adult neurogenesis in hippocampal dentate gyrus of mouse through CXCL1/CXCR2 signaling. *Molecules*. 2018; 23 (9): 2178. DOI: 10.3390/molecules23092178. PMID: 30158469.

47. Zhang X. F., Zhao Y. F., Zhu S. W., Huang W. J., Luo Y., Chen Q. Y., Ge L. J., et al. CXCL1 Triggers caspase-3 dependent tau cleavage in long-term neuronal cultures and in the hippocampus of aged mice: implications in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48 (1): 89–104. DOI: 10.3233/JAD-150041. PMID: 26401931.
48. Shang Y., Tian L., Chen T., Liu X., Zhang J., Liu D., Wei J., et al. CXCL1 promotes the proliferation of neural stem cells by stimulating the generation of reactive oxygen species in APP/PS1 mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 515 (1): 201–206. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.130. PMID: 31146911.
49. Korbecki J., Gąssowska-Dobrowolska M., Wójcik J., Szatkowska I., Barczak K., Chlubek M., Baranowska-Bosiacka I. The importance of CXCL1 in physiology and noncancerous diseases of bone, bone marrow, muscle and the nervous system. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (8): 4205. DOI: 10.3390/ijms23084205. PMID: 35457023.
50. Shaheen H. A., Daker L. I., Abbass M. M., Abd E. L., Fattah A. A. The relationship between the severity of disability and serum IL-8 in acute ischemic stroke patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018; 54 (1): 26. DOI: 10.1186/s41983-018-0025-z. PMID: 30294205.
51. Zhang L., Xu D., Zhang T., Hou W., Yixi L. Correlation between interleukin-6, interleukin-8, and modified early warning score of patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis. *Ann Palliat Med.* 2021; 10 (1): 148–155. DOI: 10.21037/apm-20-2200. PMID: 33440979.

Поступила 26.10.2023
Принята 21.12.2023