

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии

**«Диагностическое значение изменения метаболитов плазмы крови при
острых цереброваскулярных заболеваниях»**

Образовательная программа: 8D10100 «Медицина»

Исполнитель: Шаяхметова Елена Валерьевна

Научные консультанты:

Григолашвили Марина Арчиловна, к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и реабилитологии НАО «КМУ»

Клюев Дмитрий Анатольевич, к.м.н., ассоциированный профессор, проректор по научной работе НАО «КМУ»

Зарубежный научный консультант:

Касаткин Дмитрий Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава РФ, Ярославль

Актуальность исследования.

Острые цереброваскулярные заболевания (ОЦВЗ) остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. По данным современных эпидемиологических исследований, ежегодно регистрируется около 12 млн новых случаев инсульта, при этом общее число лиц, перенесших инсульт, достигает 94 млн. Ежегодно более 7 млн человек умирают от инсульта, а суммарное бремя заболевания превышает 160 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs) [1, 2].

Несмотря на достижения современной медицины, за последние десятилетия отмечается рост глобального бремени инсульта: с 1990 по 2021 годы заболеваемость увеличилась на 70%, смертность - на 44%, показатель DALY - на 32%. Особую значимость проблеме придаёт высокий пожизненный риск инсульта, достигающий 25%, а также вовлечение лиц трудоспособного возраста.

Несмотря на широкое внедрение нейровизуализации, ранняя диагностика ишемического инсульта в первые часы заболевания остаётся затруднительной, особенно при отсутствии изменений на компьютерной томографии и наличии имитаторов инсульта [3, 4]. В настоящее время отсутствуют доступные лабораторные маркеры, позволяющие повысить точность ранней диагностики и дифференциальной диагностики ОЦВЗ [5].

В этой связи изучение метаболических изменений, в частности аминокислотного профиля, отражающих ранние патобиохимические процессы при церебральной ишемии, представляет собой перспективное направление для разработки новых диагностических подходов.

Наибольший клинический интерес представляет изучение метаболических изменений именно в ультрараннем периоде инсульта, когда принимаются решения о проведении реперфузионной терапии, а возможности рутинной диагностики остаются ограниченными.

Особый интерес в качестве потенциальных ранних биомаркеров ОЦВЗ представляют аминокислоты, поскольку они непосредственно вовлечены в ключевые механизмы ишемического повреждения мозга, включая эксайтотоксичность, нейровоспаление, эндотелиальную дисфункцию, нарушения энергетического обмена и оксидативный стресс. Показано, что изменения аминокислотного профиля возникают уже на ранних стадиях ишемии и могут отражать патобиохимические процессы до формирования выраженных структурных изменений, выявляемых при нейровизуализации [6].

Выбор целевой панели аминокислот обусловлен их патофизиологической ролью при церебральной ишемии. Глутаминовая кислота является одним из ключевых медиаторов эксайтотоксичности и нейронального повреждения при ишемическом инсульте [7]. Аргинин рассматривается как важный субстрат для синтеза оксида азота (NO) и маркер эндотелиальной дисфункции, а нарушения его метаболизма ассоциированы с сосудистыми и воспалительными изменениями при инсульте [8]. Триптофан вовлечён в кинурениновый путь, связанный с нейровоспалением, иммунным ответом и тяжестью ишемического повреждения мозга [9]. Фенилаланин и аминокислоты с разветвлённой цепью,

включая валин, отражают нарушения энергетического и катаболического метаболизма при остром церебральном повреждении и рассматриваются как перспективные метаболомные маркеры инсульта [8]. Дополнительный интерес к лизину обусловлен его участием в синтезе карнитина и опосредованной связи с митохондриальным энергетическим обменом [10].

Для оценки аминокислотного профиля использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), обладающий высокой чувствительностью, специфичностью и возможностью одновременного количественного определения низкомолекулярных метаболитов в биологических средах. Метод ВЭЖХ-МС широко применяется в современных метаболомных исследованиях инсульта и позволяет выявлять ранние метаболические изменения, имеющие потенциальное диагностическое значение [11].

Несмотря на растущий интерес к метаболомным исследованиям при инсульте, данные о диагностической значимости аминокислотного профиля в ультрараннем периоде ОЦВЗ остаются ограниченными и противоречивыми. Большинство исследований проведено в более поздние сроки заболевания, основано на небольших выборках или не учитывает динамический характер метаболических изменений.

Таким образом, поиск ранних метаболических биомаркеров, отражающих патобиохимические механизмы церебральной ишемии, а также разработка клиничко-лабораторных моделей ранней диагностики ишемического инсульта с интеграцией метаболических маркеров представляют собой актуальное направление современной сосудистой неврологии и определяют необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить таргетный аминокислотный профиль плазмы крови у пациентов в раннем периоде ОЦВЗ для выявления ранних метаболических маркеров инсульта, определения их диагностической значимости для своевременной верификации и дифференциальной диагностики клинических форм заболевания, а также разработки клиничко-лабораторной модели с интеграцией метаболомных показателей.

Задачи исследования:

1. Провести комплексный клиничко-лабораторный и метаболомный анализ пациентов с ОЦВЗ и группы контроля (ГК), включающий оценку диагностической информативности стандартных лабораторных показателей, определение концентраций таргетной панели аминокислот плазмы крови методом ВЭЖХ-МС в двух временных точках раннего периода заболевания (через 3-4,5 часа и 12 часов от дебюта неврологической симптоматики), а также анализ межгрупповых различий и взаимосвязей исследуемых показателей.

2. Оценить клиническую значимость изменений аминокислотного профиля у пациентов с различными формами ОЦВЗ на основании анализа динамики метаболитов и их взаимосвязи с выраженностью неврологического

дефицита по шкале NIHSS и рутинными лабораторно-диагностическими показателями в острейшем периоде заболевания.

3. Оценить диагностическую информативность и сравнительную эффективность рутинных диагностических и метаболомных показателей при ранней диагностике ОЦВЗ с использованием ROC-анализа, определением пороговых значений, чувствительности, специфичности и AUC для дифференциации различных типов ОЦВЗ и ГК.

4. Разработать и валидировать клинико-лабораторную модель ранней диагностики пациентов с ОЦВЗ на основе интеграции клинических, стандартных лабораторных и метаболомных показателей.

Объект исследования - пациенты с ОЦВЗ с подтверждённым диагнозом ИИ, ГИ, ТИА, включённые в исследование на базе инсультных центров Многопрофильного медицинского центра «Ақжан» и МБ имени профессора Х. Ж. Макажанова Управления здравоохранения Карагандинской области, а также лица ГК без признаков ОЦВЗ, обследованные на амбулаторном уровне в медицинских организациях Карагандинской области в период с января 2024 года по июнь 2025 года.

Научная новизна исследования:

1. Впервые установлено, что аминокислотный профиль плазмы крови в раннем периоде ОЦВЗ характеризуется форма-специфическими особенностями и временной динамикой: выявлены особенности метаболических изменений при ИИ, ГИ и ТИА, определены наиболее информативные аминокислотные маркеры (фенилаланин, триптофан, аргинин) и показано влияние времени забора биоматериала на их диагностическую информативность.

2. Впервые разработана и валидирована клинико-лабораторная модель ранней диагностики ИИ, основанная на интеграции клинических, стандартных лабораторных и метаболомных показателей и обладающая высокой дискриминирующей способностью ($AUC = 0,940$).

3. Разработана и валидирована методика одновременного таргетного определения глутаминовой кислоты, валина, лизина, фенилаланина, аргинина и триптофана в плазме крови методом ВЭЖХ-МС, на которую получено свидетельство о внесении сведений в Государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

Теоретическая значимость

Результаты исследования расширяют современные представления о патофизиологии ОЦВЗ, показывая, что изменения аминокислотного профиля в ультрараннем периоде отражают особенности метаболического ответа при разных формах заболевания. Установленный фазный характер метаболических изменений в первые 12 часов после дебюта инсульта подчеркивает значение временного фактора при интерпретации биохимических маркеров острого цереброваскулярного повреждения.

Практическая значимость

1. Выявленные форма-специфичные изменения аминокислотного профиля плазмы крови пациентов с ОЦВЗ в ультрараннем периоде заболевания могут использоваться как дополнительные биохимические маркеры для ранней дифференциальной диагностики различных форм ОЦВЗ в период ограниченного терапевтического окна.

2. Установленная зависимость диагностической информативности аминокислот от времени забора материала подчеркивает необходимость динамической оценки метаболических показателей в раннем периоде заболевания и может учитываться при планировании лабораторного обследования пациентов с ОЦВЗ.

3. Разработанная клинико-лабораторная модель с интеграцией метаболомных показателей для дифференциальной диагностики ИИ (NIHSS, СОЭ, валин, аргинин) обладает высокой диагностической точностью ($AUC=0,94$, чувствительность 89,3%, специфичность 89,7%) и позволяет количественно оценивать вероятность заболевания. Модель может быть использована как инструмент поддержки клинического решения и требует дальнейшей внешней валидации.

4. Полученные результаты могут быть использованы для разработки экспресс-диагностических подходов, ориентированных на применение в условиях оказания неотложной медицинской помощи, что требует дальнейших исследований и технологической валидации.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что уже в первые 3-4,5 часа от дебюта ОЦВЗ концентрации валина ($p=0,007$), глутаминовой кислоты ($p<0,001$), фенилаланина ($p=0,0009$), аргинина ($p=0,016$) и триптофана ($p=0,002$) статистически значимо различаются между пациентами с ИИ, ГИ, ТИА и ГК, что свидетельствует о форма-специфическом характере раннего аминокислотного ответа. Через 12 часов межгрупповые различия сохраняются для валина ($p=0,003$), глутаминовой кислоты ($p=0,0006$), фенилаланина ($p=0,043$) и триптофана ($p=0,005$).

2. Доказано, что динамика аминокислотного профиля в течение первых 12 часов после дебюта ОЦВЗ имеет форма-специфический характер: при ИИ отмечено снижение концентрации валина ($p=0,008$) и повышение уровней аргинина ($p=0,00015$) и триптофана ($p=0,007$); при ТИА - повышение концентраций валина ($p=0,019$), фенилаланина ($p=0,001$) и триптофана ($p=0,0003$); при ГИ статистически значимое изменение выявлено только для триптофана ($p=0,010$), тогда как концентрация глутаминовой кислоты оставалась стабильной во всех исследуемых группах ($p>0,05$).

3. Установлено, что включение метаболомных показателей в клинико-лабораторную модель статистически значимо повышает диагностическую эффективность верификации ИИ относительно ГК, увеличивая площадь под ROC-кривой с 0,734 до 0,803 ($\Delta AUC=0,072$; 95% ДИ 0,019-0,125; $p=0,007$), а чувствительность - с 63,1% до 77,0% при сохранении сопоставимой специфичности.

4. Разработанная и валидированная клинико-лабораторная модель ранней диагностики ИИ, основанная на интеграции клинических, стандартных лабораторных и метаболомных показателей, обладает высокой диагностической точностью при дифференциальной диагностике ИИ (AUC = 0,940; чувствительность - 89,3%; специфичность - 89,7%) и позволяет количественно оценивать вероятность заболевания.

Данная диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по научному проекту «Изучение эффективности использования биомаркеров сыворотки крови и транскраниальной доплерографии в ранней диагностике острых cerebrovasкулярных заболеваний» (ИРН AP23490807, № государственной регистрации 0124PK00941, 2024-2026 гг.).

Этическая сторона исследования была одобрена Локальной биоэтической комиссией при Карагандинском медицинском университете от 11 ноября 2024 года протокол №19.

Тема диссертации утверждена на заседании Сената НАО «Карагандинский медицинский университет» Протокол №3 от 31 октября 2024 года.

Апробация результатов диссертационного исследования:

Основные положения диссертации представлены, доложены и обсуждены на:

1. Международной научно-практической конференции «Генетика и физиология: прошлое, настоящее, будущее» (IGPH2025), Республика Казахстан, г. Алматы (28 мая 2025г.)

2. X Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», Российская Федерация, г. Астрахань (29 мая 2025 г.)

3. Международной научно-практической конференции «От науки до практики. Современные взгляды и новые подходы», Российская Федерация, г. Ижевск (25 ноября 2025 г.)

4. Научно-практической конференции молодых ученых «Инновационные подходы в медицинской науке и образовании» в рамках международного Конгресса «Мультидисциплинарные подходы в медицине: интеграция в клинической практике, науке и образовании», Республика Казахстан, г. Караганда (17 апреля 2026 г.)

5. Расширенном заседании Совета Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (протокол № 6 от 14.05.2026 г.).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения диссертационного исследования: от анализа отечественной и зарубежной литературы до интерпретации полученных результатов. Автором были сформулированы цель, гипотеза и задачи исследования, разработан дизайн, а также самостоятельно осуществлен анализ медицинской документации пациентов. Лично автором были сформированы электронные базы данных, выполнена подготовка данных к статистической обработке,

проведен статистический анализ и интерпретация полученных результатов. Автор принимал участие в написании, оформлении и подаче научных публикаций по теме исследования.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс НАО «Карагандинский медицинский университет», а также в клиническую практику ТОО «Городской центр первичной медико-санитарной помощи» и КГП на ПХВ «Больница города Сарани». Полученные данные используются при обучении студентов, интернов и резидентов, а также при оценке клинико-лабораторных и метаболических показателей у пациентов с ОЦВЗ в ультранном периоде.

Факт применения подтверждён актами внедрения, утверждёнными руководителями медицинских организаций.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертационного исследования опубликованы 2 научные статьи, в том числе 1 - в научном издании, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, и 1 - в международном рецензируемом научном журнале, индексируемом в базе данных Scopus (Q2, 91-й перцентиль). По результатам диссертационного исследования получены 3 свидетельства о внесении сведений в Государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

Дизайн исследования, материалы и методы исследования

Рекрутинг участников производился на базе ИЦ Многопрофильной больницы имени профессора Х. Ж. Макажанова, а также ИЦ на базе Многопрофильного Медицинского центра «Акжан» г. Караганда, Казахстан с января 2024 по июнь 2025 года включительно.

Исследование выполнено в рамках проспективного клинического обсервационного неинтервенционного исследования с элементами дизайна «случай-контроль». В исследование включены пациенты с ишемическим инсультом (ИИ), геморрагическим инсультом (ГИ), транзиторной ишемической атакой (ТИА), а также лица контрольной группы (лица без признаков ОЦВЗ). Проводилась комплексная клинико-неврологическая, лабораторная и инструментальная оценка, включая исследование аминокислотного профиля плазмы крови в ультранном периоде заболевания (через 3-4,5 и 12 часов от дебюта симптомов). У лиц группы контроля забор крови производился однократно. Для оценки диагностической информативности биомаркеров применялись ROC-анализ, логистическая регрессия и методы внутренней валидации моделей.

Работа выполнялась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и действующими нормативными документами Республики Казахстан.

Критерии включения в группу ИИ (n=122):

- возраст старше 18 лет;
- сумма баллов по шкале NIHSS от 3 до 22 баллов;
- отсутствие КТ- и/или МРТ-признаков внутримозгового кровоизлияния, опухоли мозга на момент поступления; в динамике нейровизуализационные признаки ИИ до 24 часов с момента поступления;
- время от дебюта неврологической симптоматики до включения в исследование - не более 4,5 часа;
- письменное информированное согласие на исследование от пациента или его родственников.

Критерии включения в группу с ГИ (n=50):

- возраст старше 18 лет;
- сумма баллов по шкале NIHSS от 3 до 22 баллов;
- отсутствие КТ- и/или МРТ- признаков ИИ, опухоли мозга на момент поступления; в динамике нейровизуализационные признаки ГИ до 24 часов с момента поступления;
- время от дебюта неврологической симптоматики до включения в исследование - не более 4,5 часа;
- письменное информированное согласие на исследование от пациента или родственников пациента.

Критерии включения в группу ТИА (n=50):

- возраст старше 18 лет;
- сумма баллов по шкале NIHSS от 3 до 22 баллов;
- отсутствие КТ- и/или МРТ- признаков внутримозгового кровоизлияния, ИИ, опухоли мозга на момент поступления и до 24 часов с момента поступления;
- время от дебюта неврологической симптоматики до включения в исследование - не более 4,5 часа;
- письменное информированное согласие на исследование от пациента или родственников пациента.

Критерии включения в ГК (лица без признаков ОЦВЗ) (n=75):

- возраст старше 18 лет;
- артериальная гипертензия (АГ) 3 степени;
- отсутствие очагового дефицита в неврологическом статусе;
- отсутствие в анамнезе ОЦВЗ, инфаркта миокарда и других острых сосудистых заболеваний;
- отсутствие острых неврологических и острых сосудистых заболеваний на момент включения;
- письменное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения для всех групп: наличие онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний (подострый бактериальный эндокардит, острый перикардит), кровотечение из желудочно-кишечного тракта, значительные нарушения функции печени, терминальная почечная недостаточность, или другие заболевания, которые могут оказать влияние на исследуемые лабораторные показатели.

Всем пациентам исследуемых групп проводилось комплексное клиническое

обследование, включающее сбор субъективных жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни со слов пациента и его родственников, а также детальную оценку неврологического статуса. Неврологический осмотр осуществлялся врачом-неврологом в первые часы после поступления в ИЦ с использованием стандартного клинического протокола. Тяжесть неврологического дефицита оценивалась по шкале NIHSS при поступлении.

Дополнительно проводился анализ медицинской документации исследуемых пациентов с изучением анамнестических данных и результатов инструментальных исследований (КТ/МРТ головного мозга). В рамках исследования оценивались показатели общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови и коагулограммы при поступлении.

С целью оценки диагностической информативности биомаркеров плазмы крови в ранние сроки ОЦВЗ у пациентов исследуемых групп проводился двукратный забор венозной крови: первый - не позднее 4,5 часа, второй - через 12 часов от начала острой неврологической симптоматики.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Statistica и jamovi, а также среды R. В связи с ненормальным распределением большинства показателей применялись непараметрические методы (критерий Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, Вилкоксона). Для оценки взаимосвязей использовался корреляционный анализ (коэффициент Спирмена). Диагностическая значимость показателей оценивалась с использованием ROC-анализа с расчётом AUC, чувствительности и специфичности. Независимые предикторы определялись методом многофакторной логистической регрессии с расчётом OR и 95% ДИ. Сравнение диагностических моделей проводилось с использованием теста DeLong. Внутренняя валидация модели выполнялась методом bootstrap. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

Исследование одобрено Локальной биоэтической комиссией, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все данные обезличены.

Результаты.

В настоящее исследование включено 297 участников, из которых 122 пациента с ИИ, 50 - с ГИ, 50 - с ТИА и 75 ГК. Группы были сопоставимы по полу и возрасту; выявлена слабая положительная корреляция возраста с тяжестью неврологического дефицита ($r = 0,22$; $p < 0,05$). При этом у женщин отмечалась более высокая выраженность неврологического дефицита по сравнению с мужчинами ($p = 0,007$).

Тяжесть неврологического дефицита значимо различалась между группами ($p < 0,001$): наиболее выраженные нарушения наблюдались при ГИ (NIHSS 10,0 [7,0-15,0]), минимальные - при ТИА (3,0 [3,0-6,0]). Медиана времени от дебюта симптомов до госпитализации составила 120 [80-160] минут и не различалась между группами.

По данным нейровизуализации при поступлении признаки инсульта выявлялись у 41,8% пациентов. При ГИ очаговые изменения визуализировались практически во всех случаях, при ИИ - менее чем у

половины пациентов (36,9%), при ТИА отсутствовали. Полученные данные отражают ограниченные возможности ранней нейровизуализационной верификации ИИ в ультрараннем периоде. Через 24 часа нейровизуализационные признаки инсульта подтверждались у большинства пациентов с ИИ и ГИ.

Рутинные лабораторные показатели характеризовались преимущественно умеренными неспецифическими изменениями. Выявлены статистически значимые межгрупповые различия показателей системного воспалительного ответа, включая количество лейкоцитов и СОЭ ($p < 0,001$), что ограничивает самостоятельную диагностическую значимость стандартных лабораторных показателей в ультрараннем периоде.

В ультрараннем периоде (не позднее 3-4,5 часа от дебюта острой неврологической симптоматики) выявлены форма-специфичные изменения аминокислотного профиля:

- у пациентов с ИИ отмечалось повышение фенилаланина (16,19 [12,80-19,17] против 13,64 [10,95-16,01] мкмоль/л в ГК; $p < 0,01$);
- у пациентов с ГИ регистрировалось снижение глутаминовой кислоты (0,66 [0,57-0,88] против 0,98 [0,78-1,31] мкмоль/л в ГК; $p < 0,05$);
- у пациентов с ТИА выявлено снижение триптофана ($p < 0,01$) и повышение аргинина (0,31 [0,17-0,41] мкмоль/л; $p < 0,05$).

Через 12 часов сохранялись межгрупповые различия концентраций ключевых аминокислот ($p < 0,05$), при этом для ГИ была характерна тенденция к более низким значениям большинства исследуемых показателей.

Анализ динамики показал разнонаправленные изменения метаболитов: при ИИ отмечалось снижение валина и повышение аргинина, при ТИА - повышение валина и фенилаланина ($p < 0,05$), тогда как триптофан увеличивался во всех клинических группах.

Отдельные аминокислоты продемонстрировали ограниченную диагностическую ценность (AUC 0,61-0,65), однако анализ динамики показал, что увеличение Даргинина ассоциировано с повышением вероятности ИИ (OR = 2,29; $p = 0,017$), тогда как увеличение Двалина - со снижением вероятности (OR = 0,91; $p = 0,037$).

Клинические исходы характеризовались выраженной межгрупповой неоднородностью: летальность составила 22,0% при ГИ, 9,8% при ИИ и отсутствовала при ТИА ($p = 0,0018$). Основной причиной летального исхода являлся отёк головного мозга (73,9%).

Установлены ассоциации аминокислотного профиля с показателями системного воспаления: уровни валина, фенилаланина и Даргинина коррелировали с NLR при поступлении (r до 0,57), что свидетельствует о взаимосвязи метаболических изменений с системным воспалительным ответом.

На основании выявленных факторов разработана клинико-лабораторная модель ранней диагностики ИИ. Базовая модель продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность (AUC = 0,734; чувствительность 63,1%; специфичность 74,7%), тогда как включение

метаболических маркеров (фенилаланин, триптофан) статистически значимо повысило дискриминационную способность модели ($AUC = 0,803$; чувствительность 77,0%; специфичность 73,2%; $p = 0,007$).

Независимыми предикторами ИИ являлись уровень лейкоцитов ($OR = 1,24$), фенилаланин ($OR = 1,34$) и триптофан ($OR = 0,78$), что отражает их разнонаправленный вклад в вероятность развития заболевания.

При дифференциальной диагностике ИИ и ГИ комбинированная клинико-метаболическая модель (САД, ПВ, валин) продемонстрировала умеренную диагностическую эффективность ($AUC = 0,732$; чувствительность 72,9%; специфичность 71,4%).

На заключительном этапе разработана комбинированная клинико-лабораторная модель с интеграцией метаболических показателей для дифференциальной диагностики ИИ, включающая показатель неврологического дефицита по шкале NIHSS, уровень СОЭ, а также концентрации валина и аргинина.

Независимыми предикторами ИИ являлись NIHSS ($OR = 1,67$; $p < 0,001$), СОЭ ($OR = 1,11$; $p = 0,006$), валин ($OR = 1,13$; $p < 0,001$) и аргинин ($OR = 0,78$; $p = 0,012$), что отражает совокупный вклад клинических, воспалительных и метаболических факторов в вероятность ИИ.

Разработанная модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность ($AUC = 0,94$; 95% ДИ 0,91-0,97), с чувствительностью 89,3% и специфичностью 89,7% при пороговом значении 0,451.

Внутренняя валидация методом bootstrap подтвердила устойчивость модели ($AUC = 0,94$; 95% ДИ 0,90-0,97) и воспроизводимость её диагностических характеристик.

Полученная модель легла в основу математического алгоритма ранней диагностики ИИ.

Выводы:

1. В первой временной точке (3-4,5 часа) при ИИ отмечалось повышение уровня фенилаланина до 16,19 [12,80-19,17] мкмоль/л против 13,64 [10,95-16,01] мкмоль/л в ГК ($p < 0,01$), при ГИ - снижение уровня глутаминовой кислоты до 0,66 мкмоль/л против 0,98 мкмоль/л в ГК ($p < 0,05$), а при ТИА выявлены снижение триптофана и повышение аргинина ($p < 0,05$). Межгрупповые различия для отдельных метаболитов сохранялись и через 12 часов от дебюта симптоматики, что подтверждает динамический характер метаболических изменений при ОЦВЗ.

2. Повышение Даргинина ассоциировалось с увеличением вероятности ИИ ($OR = 2,29$; $p = 0,017$), тогда как увеличение Двалина - со снижением вероятности ИИ ($OR = 0,91$; $p = 0,037$). Выявлены статистически значимые взаимосвязи аминокислотного профиля с выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS, наиболее выраженные для триптофана ($r = -0,31$; $p < 0,05$). При неблагоприятном исходе заболевания концентрация триптофана была статистически значимо ниже в обеих временных точках исследования ($p < 0,01$).

3. Установлено, что включение метаболических маркеров в диагностическую модель повышает эффективность ранней диагностики ОЦВЗ по сравнению с использованием только рутинных лабораторных показателей, увеличивая AUC с 0,734 до 0,803 ($p = 0,007$) при повышении чувствительности с 63,1% до 77,0% и сохранении сопоставимой специфичности (74,7% и 73,2% соответственно).

4. Разработанная комбинированная клинико-лабораторная модель диагностики ИИ с интеграцией метаболических показателей, включающая показатели NIHSS, СОЭ, валина и аргинина, обладает высокой дискриминирующей способностью (AUC = 0,94; 95% ДИ 0,91-0,97; чувствительность 89,3%; специфичность 89,7%). Внутренняя валидация методом bootstrap подтвердила её устойчивость и воспроизводимость (AUC = 0,94; 95% ДИ 0,90-0,97) при сохранении диагностических характеристик (чувствительность 89,3%; специфичность 89,6%).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. GBD 2021 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950-2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet*. - 2024. - Vol. 403, № 10440. - P. 19892056.

2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurology*. - 2021. - Vol. 20, № 10. - P. 795-820.

3. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. - 2019. - Vol. 50, № 12. - P. e344-e418..

4. Demeestere J., Wouters A., Christensen S., Lemmens R., Lansberg M.G. Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue // *Stroke*. - 2020. - Vol. 51, № 3. - P. 1017-1024.

5. Campbell B.C.V., Khatrri P. Stroke // *Lancet*. - 2020. - Vol. 396, № 10244. - P. 129-142.

6. Ding L., Zhang M., Fan B., Deng F., Li Z., Han Y. et al. Metabolomics reveals key biomarkers for ischemic stroke: a systematic review of emerging evidence // *Frontiers in Neurology*. - 2025. - Vol. 16. - 1630390.

7. Neves D., Salazar I.L., Almeida R.D., Silva R.M. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity // *Life Sciences*. - 2023. - Vol. 328. - Art. 121814.

8. Wang X., Liu T., Song H., Cui S., Liu G., Christoforou A. et al. Targeted Metabolomic Profiling Reveals Association Between Altered Amino Acids and Poor Functional Recovery After Stroke // *Frontiers in Neurology*. - 2019. - Vol. 10. - 1425.

9. Grigolashvili M., Seryogina A., Beisembayeva M., Muratbekova S., Turkevich I., Shayakhmetova Y. The Role of Activation of the Tryptophan-Kynurenine Axis in the Pathogenesis of Acute Cerebrovascular Diseases: A Literature Review // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. - 2025. - Vol. 22, № 1. - P. 21-27.
10. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry. - 8th ed. - New York: W.H. Freeman and Company, 2021. - 1190 p.
11. Alseekh S., Aharoni A., Brotman Y., Contrepois K., D'Auria J., Ewald J. et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices // Nature Methods. - 2021. - Vol. 18, № 7. - P. 747-756.