

Технологии искусственного интеллекта в прогнозировании генетических нарушений и персонализированной первичной и вторичной профилактике инфаркта мозга у лиц молодого возраста

Т. И. Дутова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, Dutova80@mail.ru

И. Н. Банин¹, <https://orcid.org/0000-0003-2359-9215>, banin_igor@mail.ru

Н. А. Ермоленко², <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>, ermola@bk.ru

¹ Бюджетное учреждение Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; 394065, Россия, Воронеж, просп. Патриотов, 23

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394622, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

Введение. На протяжении последних десятилетий активно развиваются программы прогнозирования и профилактики распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Для прогнозирования исхода острых нарушений мозгового кровообращения современные молекулярно-генетические методы открывают новые перспективы диагностики и лечения заболевания. Наследственная тромбофилия может рассматриваться в качестве провокатора ишемического инсульта, так как у части пациентов при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий вследствие внутрисосудистого тромбоза. Сведения о генетической предрасположенности пациента к ишемическому инсульту позволят разработать методы индивидуализированной первичной и вторичной профилактики заболевания.

Цель исследования. Разработать прогностическую модель на основе уравнения для расчета коэффициентов наличия патологических аллелей в генах, контролирующих предрасположенность к ишемическому инсульту по набору биохимических показателей.

Материалы и методы. Проанализированы генетические, клинические и лабораторные результаты обследования 280 человек. I группу составили пациенты с ишемическим инсультом ($n = 180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст — $33,4 \pm 6,57$, в том числе 38 пациентов испытали повторный ишемический инсульт). II группа — пациенты с ишемическим инсультом ($n = 50$) от 52 до 100 лет (средний возраст — $73,4 \pm 8,24$ года). Группу контроля (III группа) составили практически здоровые участники ($n = 50$) от 20 до 43 лет (средний возраст — $31,5 \pm 5,82$ года). Всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию. Всем исследуемым однократно выполнены анализы венозной крови на наличие генетической предрасположенности к тромбофилии, фармакогенетические исследования. Для расчета коэффициентов прогноза наличия патологических аллелей использовался множественный регрессионный анализ (ANOVA).

Результаты. Разработана математическая модель на уровне генов рецептора ангиотензина II — AGTR1 (*A1166C*) и G-белка бета-2 — GNB2 (*C825T*), контролирующих артериальное давление, гена интерлейкина-6 — IL-6 (*G-174C*), контролирующего иммунный ответ, генов метионинсинтазы — MTR (*A2756G*), метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*A1298C*) и метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*C677T*), контролирующих уровень гомоцистеина, ингибитора активатора пламиногена — PAI-1 (*5G/4G*), контролирующего систему гемостаза, тромбоцитарного рецептора фибриногена — GP IIb (*HPA1-1a/1b*), контролирующего аспиринорезистентность. Расчеты уравнения основаны на взаимосвязи между аллелями конкретного гена и 22 независимыми переменными. Модель разработана для прогнозирования возможного наличия генетической тромбофилии.

Заключение. Таким образом, можно составить рекомендации, позволяющие по результатам стандартных биохимических исследований предположить наличие мутаций в одном из генов и назначить уточняющую генетическую экспертизу. Первоначальная оценка пациентов с ишемическим инсультом может сыграть фундаментальную роль в раннем выявлении

факторов, прогностически влияющих на возникновение заболевания. Разработанная программа может быть эффективным инструментом в принятии клинических решений для госпитализированной популяции ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, генетический полиморфизм, программа, уравнение, искусственный интеллект, риск генетической предрасположенности, ген.

Для цитирования: Дутова Т. И., Банин И. Н., Ермоленко Н. А. Технологии искусственного интеллекта в прогнозировании генетических нарушений и персонализированной первичной и вторичной профилактике инфаркта мозга у лиц молодого возраста. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 88-96. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.014>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Artificial intelligence technologies in predicting genetic disorders and in personalized primary and secondary prevention of brain infarction in young people

Tatyana I. Dutova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, Dutova80@mail.ru

Igor N. Banin¹, <https://orcid.org/0000-0003-2359-9215>, banin_igor@mail.ru

Nataliya A. Ermolenko², <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>, ermola@bk.ru

¹ Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, Russia, 394622

Abstract

Background. Over the past decades, the programs for the prediction and prevention of prevailing cardiovascular diseases have been intensively developing. Up-to-date molecular genetic methods provide scientists with new prospects for the diagnosis, prediction of the outcome and optimal treatment of acute cerebral circulation disorders. Hereditary thrombophilia can be considered as a trigger of ischemic stroke, since in some patients, occlusion of the cerebral arteries due to intravascular thrombosis is revealed during the examination. Knowledge on genetic predisposition of the patient to ischemic stroke will allow us to develop the methods of individualized primary and secondary prevention of the pathology.

Objective. The purpose of the study was to develop a prognostic model based on the design equation of the coefficients of the pathological alleles presence in the genes controlling predisposition to IS according to a set of biochemical indicators.

Materials and methods. The genetic, clinical and laboratory results of the examination of 280 people have been analyzed. Group I consisted of patients with IS (n = 180) aged 22 to 45 years (mean age 33.4 ± 6.57 , including 38 patients who experienced recurrent ischemic stroke). Group II included patients with IS (n = 50) aged 52 to 100 years (mean age 73.4 ± 8.24 years). The control group – group III, consisted of apparently healthy individuals (n = 50) aged 20 to 43 years (average age 31.5 ± 5.82 years). All patients underwent computed tomography of the brain, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, and echocardiography. Pharmacogenetic investigations as well as venous blood tests were once performed in all the subjects to reveal a genetic predisposition to thrombophilia. Multiple regression analysis (ANOVA) has been used to calculate the prediction coefficients for the presence of pathological alleles.

Results. A mathematical model has been developed at the level of the following genes: angiotensin IIAGTR1 receptor (*AT166C*), G-protein beta 2 GNB2 (*C825T*) controlling blood pressure, interleukin-6 IL-6 gene (*G-174C*) controlling immune response, methionine synthase MTR (*A2756G*) genes, methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (*A1298C*), methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (*C677T*), controlling the level of homocysteine, inhibitor of plasminogen activator PAI-1 (*5G/4G*), controlling the hemostasis system, platelet receptor fibrinogen GP III a (*HPA1-1 a/1 b*), controlling aspirin resistance. Calculations of the equation are based on the relationship between the alleles of a particular gene and 22 independent variables. The model is designed to predict the possible presence of genetic thrombophilia.

Conclusion. Thus, it is possible to make recommendations based on the results of standard biochemical studies that allow us to assume the presence of mutations in one of the genes and perform an adjusting genetic assessment. The initial examination of patients with BI can play a principal role in the early identification of the factors that prognostically influence the pathology development. The designed programme can be an effective tool in making clinical decisions for the hospitalized BI population.

Keywords: ischemic stroke, young age, genetic polymorphism, programme, equation, artificial intelligence, risk of genetic predisposition, gene.

For citation: Dutova T. I., Banin I. N., Ermolenko N. A. Artificial intelligence technologies in predicting genetic disorders and in personalized primary and secondary prevention of brain infarction in young people. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 88-96. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.014>

Conflict of interests. Not declared.

На протяжении последних десятилетий активно развиваются программы прогнозирования и профилактики распространенных сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Для прогнозирования исхода острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) современные молекулярно-генетические методы открывают новые перспективы диагностики и лечения заболевания [2].

Наследственная тромбофилия может рассматриваться в качестве провокатора ишемического инсульта (ИИ), так как у части пациентов при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий вследствие внутрисосудистого тромбоза [3, 4].

До возникновения первого эпизода тромбообразования тромбофилия не является болезнью и не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее клиническую диагностику [5].

В настоящее время увеличивается объем данных, указывающих на вклад генетики в риск развития ИИ. Проводятся активные исследования, направленные на выявление связи между риском инсульта и особенностями строения и функционирования различных генетических систем — ренин-ангиотензин-альдостероновой, системы генов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, и синтазы оксида азота, а также генов метаболизма липидов, фибринолитической системы и системы свертывания, провоспалительных и противовоспалительных генов и др. [6].

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) тромбофилии [7]. Одной из причин ИИ является приобретенная тромбофилия — антифосфолипидный синдром (АФС). При классическом АФС возникают рецидивирующие сосудистые тромбозы (венозные или артериальные) [8]. В дополнение к тромбо-окклюзионным НМК другие неврологические проявления также могут быть ассоциированы с АФС [9].

Сведения о генетической предрасположенности пациента к ИИ позволят разработать методы индивидуализированной первичной и вторичной профилактики заболевания.

Целью данного исследования было разработать прогностическую модель на основе уравнения для расчета коэффициентов наличия патологических аллелей в генах, контролирующих предрасположенность к ИИ, по набору биохимических показателей.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось в Воронежской городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 в период с 2015 по 2021 годы (6 лет). Для отбора пациентов были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения: возраст от 18 до 100 лет, клинически подтвержденный диагноз «инфаркт мозга» (МКБ-10 — I63), информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие общесоматических заболеваний в стадии обострения, онкологической патологии.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 280 пациентов от 18 до 100 лет. В зависимости от возраста установления клинического диагноза ИИ все пациенты распределены по группам.

I группу составили пациенты с ИИ ($n = 180$) от 22 до 45 лет (средний возраст — $33,4 \pm 6,57$ года, в том числе 38 пациентов (21,11%) испытали повторный ИИ).

II группа — пациенты с ИИ ($n = 50$) от 52 до 100 лет (средний возраст — $73,4 \pm 8,24$ года).

Группу контроля (III группа) составили практически здоровые участники ($n = 50$) от 20 до 43 лет (средний возраст — $31,5 \pm 5,82$ года).

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) головного мозга на компьютерном томографе Revolution EVO (64 среза).

Анализ крови для выявления патологических генетических полиморфизмов, фармакогенетические исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполняли в Санкт-Петербурге в лаборатории «МедЛаб» на амплификаторе «Терцик» от ООО «ДНК-технология», амплификаторе с оптическим модулем CFX96 от «Bio-Rad». Тяжесть клинического течения оценивалась по шкале NIHSS.

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Работа поддержана грантами Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК 2015, 2019 г.).

Для расчета коэффициентов прогноза наличия патологических аллелей использовался множественный регрессионный анализ.

Результаты

В своем исследовании мы разработали математическую модель оценки вероятности тромбофилии на уровне генов: рецептора ангиотензина II — AGTR1 (*A1166C*) и G-белка бета-2 — GNB2 (*C825T*), контролирующих артериальное давление (АД), гена интерлейкина-6 — ИЛ-6 (*G-174C*), контролирующего иммунный ответ, генов метионинсинтазы — MTR (*A2756G*), метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*A1298C*) и метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*C677T*), контролирующих уровень гомоцистеина, ингибитора активатора плазминогена — PAI-1 (*5G/4G*), контролирующего систему гемостаза, тромбоцитарного рецептора фибриногена — GP IIb (*HPA1-1a/1b*), контролирующего аспиринорезистентность.

С использованием в качестве инструмента линейного регрессионного анализа были построены модели прогнозирования наличия или отсутствия мутаций в генах, оказывающих влияние на вероятность развития инфаркта мозга. В качестве влияющих факторов выбраны показатели стандартного биохимического исследования крови, в качестве прогнозируемого — наличие мутаций в одном из интересующих нас генов.

Для расчета коэффициентов прогноза были составлены уравнения:

Прогноз наличия мутаций на уровне гена рецептора ангиотензина II — AGTR1 (*A1166C*)

$$K_{A1166C} = 0,225005 - 0,0142292 \times \text{глюкоза} + 0,0164551 \times \text{про- тромбин} - 0,518327 \times \text{фибриноген} - 0,0156772 \times \text{гематокрит} + 0,276971 \times \text{тромбиновое время} - 0,00125421 \times \text{АЧТВ} - 0,406216 \times \text{ЛПНП} + 0,0994782 \times \text{ЛПВП} - 0,111148 \times \text{холестерин} + 0,0160368 \times pO_2 - 0,00596702 \times pCO_2 - 0,0240568 \times \text{натрий} - 0,259584 \times \text{калий} + 0,0349301 \times \text{общий белок} + 0,00894677 \times \text{альбумин} - 0,0350582 \times \text{мочевина} + 0,00127855 \times \text{креатинин} - 0,000235198 \times \text{АЛТ} - 0,00286228 \times \text{АСТ} + 0,00847877 \times \text{билирубин}$$

Прогноз наличия мутаций на уровне гена G-белка бета 2 GNB2 (C825T)

$K_{C825T} = -5,08599 - 0,027793 \times \text{глюкоза} + 0,0199071 \times \text{протромбин} + 0,431487 \times \text{фибриноген} + 0,0142024 \times \text{гематокрит} + 0,478093 \times \text{тромбиновое время} + 0,0051167 \times \text{АЧТВ} + 0,185177 \times \text{ЛПНП} - 0,183953 \times \text{ЛПВП} - 0,0528009 \times \text{холестерин} + 0,0125309 \times \text{pO}_2 - 0,00605432 \times \text{pCO}_2 - 0,0159376 \times \text{натрий} - 0,278935 \times \text{калий} - 0,0084024 \times \text{общий белок} - 0,00102926 \times \text{альбумин} - 0,0648108 \times \text{мочевина} - 0,000118752 \times \text{креатинин} + 0,00252505 \times \text{АЛТ} - 0,00158146 \times \text{АСТ} - 0,0134766 \times \text{билирубин}$

Прогноз наличия мутаций на уровне гена интерлейкина-6 – ИЛ-6 (G-174C)

$K_{G-174C} = -15,4392 + 0,0659292 \times \text{глюкоза} + 0,0385268 \times \text{протромбин} + 0,0888128 \times \text{фибриноген} + 0,00444342 \times \text{гематокрит} + 1,0221 \times \text{тромбиновое время} - 0,0317427 \times \text{АЧТВ} + 0,885648 \times \text{ЛПНП} - 0,0105797 \times \text{ЛПВП} - 0,108202 \times \text{холестерин} - 0,00787934 \times \text{pO}_2 - 0,0271879 \times \text{pCO}_2 + 0,0124782 \times \text{натрий} - 0,567628 \times \text{калий} + 0,00914161 \times \text{общий белок} - 0,00726516 \times \text{альбумин} - 0,0355241 \times \text{мочевина} - 0,0158357 \times \text{креатинин} + 0,00154268 \times \text{АЛТ} - 0,000538544 \times \text{АСТ} - 0,0193532 \times \text{билирубин}$

Прогноз наличия мутаций на уровне гена метионинсинтазы – MTR (A2756G)

$K_{A2756G} = 9,88522 - 0,055646 \times \text{глюкоза} - 0,0386272 \times \text{протромбин} + 0,0616757 \times \text{фибриноген} - 0,0130679 \times \text{гематокрит} - 0,360889 \times \text{тромбиновое время} - 0,015923 \times \text{АЧТВ} - 0,280047 \times$

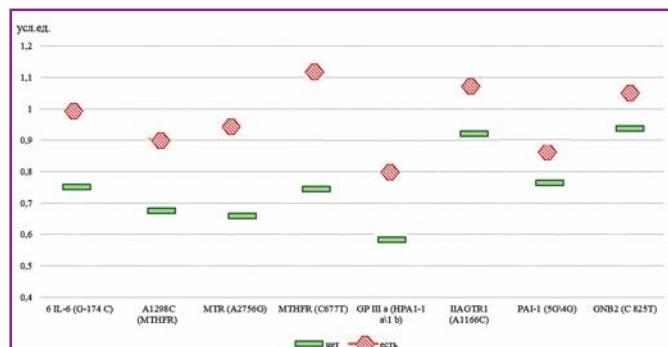


Рис. 1. Коэффициенты прогнозирования наличия мутаций в исследуемых генах [составлено авторами] / Coefficients for predicting the presence of mutations in the studied genes [compiled by the authors]

$\text{ЛПНП} - 0,267461 \times \text{ЛПВП} + 0,135646 \times \text{холестерин} + 0,00500689 \times \text{pO}_2 - 0,0301539 \times \text{pCO}_2 + 0,0194279 \times \text{натрий} + 0,27027 \times \text{калий} - 0,00161138 \times \text{общий белок} - 0,0118164 \times \text{альбумин} + 0,0607264 \times \text{мочевина} - 0,00302109 \times \text{креатинин} - 0,00054375 \times \text{АЛТ} - 0,0040549 \times \text{АСТ} + 0,0119556 \times \text{билирубин}$

Прогноз наличия мутаций на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C)

$K_{A1298C} = -15,6895 - 0,0972991 \times \text{глюкоза} - 0,0223066 \times \text{протромбин} + 0,927365 \times \text{фибриноген} - 0,0388428 \times \text{гематокрит} + 0,0783651 \times \text{тромбиновое время} - 0,017733 \times \text{АЧТВ} + 0,134274 \times \text{ЛПНП} + 0,223769 \times \text{ЛПВП} + 0,0810715 \times \text{холестерин} - 0,0228087 \times \text{pO}_2 - 0,0141351 \times \text{pCO}_2 + 0,119546 \times \text{натрий} + 0,218937 \times \text{калий} + 0,0126727 \times \text{общий белок} + 0,0153172 \times \text{альбумин} - 0,0399321 \times \text{мочевина} - 0,00587899 \times \text{креатинин} - 0,00193711 \times \text{АЛТ} - 0,00112693 \times \text{АСТ} - 0,00981705 \times \text{билирубин}$

Прогноз наличия мутаций на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T)

$K_{C677T} = -1,93047 + 0,00576856 \times \text{глюкоза} - 0,016398 \times \text{протромбин} - 0,00198963 \times \text{фибриноген} - 0,046615 \times \text{гематокрит} - 0,0996917 \times \text{тромбиновое время} - 0,00644223 \times \text{АЧТВ} + 0,499414 \times \text{ЛПНП} - 0,1693 \times \text{ЛПВП} - 0,0554294 \times \text{холестерин} - 0,00917364 \times \text{pO}_2 - 0,019728 \times \text{pCO}_2 + 0,0603804 \times \text{натрий} - 0,268636 \times \text{калий} + 0,014239 \times \text{общий белок} + 0,0113382 \times \text{альбумин} + 0,0462768 \times \text{мочевина} + 0,00339843 \times \text{креатинин} + 0,00355935 \times \text{АЛТ} - 0,0038251 \times \text{АСТ} - 0,00096406 \times \text{билирубин}$

Прогноз наличия мутаций на уровне гена – ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G/4G)

$K_{5G/4G} = 1,14581 + 0,0229907 \times \text{глюкоза} + 0,00279326 \times \text{протромбин} - 0,239429 \times \text{фибриноген} - 0,0306146 \times \text{гематокрит} - 0,106524 \times \text{тромбиновое время} + 0,0102875 \times \text{АЧТВ} + 0,120738 \times \text{ЛПНП} - 0,0977778 \times \text{ЛПВП} + 0,0296637 \times \text{холестерин} - 0,0134314 \times \text{pO}_2 - 0,00407304 \times \text{pCO}_2 + 0,0327585 \times \text{натрий} - 0,147839 \times \text{калий} - 0,00538514 \times \text{общий белок} + 0,000647457 \times \text{альбумин} - 0,0102261 \times \text{мочевина} - 0,00750971 \times \text{креатинин} + 0,000586923 \times \text{АЛТ} - 0,00276131 \times \text{АСТ} + 0,000682013 \times \text{билирубин}$

Прогноз наличия мутаций на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (HPA1-1a/1b)

$K_{HPA1-1a/1b} = 7,68421 - 0,0000309461 \times \text{глюкоза} - 0,0268485 \times \text{протромбин} + 0,211501 \times \text{фибриноген} - 0,0223453 \times \text{гематокрит} - 0,49268 \times \text{тромбиновое время} + 0,0152157 \times \text{АЧТВ} + 0,160376 \times \text{ЛПНП} - 0,337637 \times \text{ЛПВП} + 0,048161 \times$

Таблица 1

Величины коэффициентов, полученных при помощи рассчитанных нами уравнений [таблица составлена авторами] / The coefficients values obtained by means of the calculated equations [table compiled by the authors]

Наименование гена	Нет мутаций	Есть мутации	Величина коэффициента достоверности различий
Ген интерлейкина-6 – ИЛ-6 (G-174C)	0,74 ± 0,02	0,99 ± 0,03	# 7,15 × E-09
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C)	0,69 ± 0,02	0,9 ± 0,03	# 7,78 × E-09
Ген метионинсинтазы – MTR (A2756G)	0,67 ± 0,03	0,95 ± 0,03	# 3,81 × E-13
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T)	0,75 ± 0,02	1,13 ± 0,03	# 8,97 × E-17
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (HPA1-1a/1b)	0,57 ± 0,02	0,8 ± 0,04	# 1,83 × E-05
Ген рецептора ангиотензина II – AGTR1 (A1166C)	0,91 ± 0,02	1,09 ± 0,03	# 0,000262
Ген ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (5G/4G)	0,76 ± 0,02	0,87 ± 0,02	# 0,008378
Ген G-белка бета-2 – GNB2 (C825T)	0,92 ± 0,02	1,05 ± 0,02	# 1,12 × E-06

Примечание. Знаком # отмечены статистически значимые различия на уровне 99% вероятности ($p < 0,01$).

холестерин $-0,00532146 \times pO_2 + 0,0116484 \times pCO_2 + 0,00846268 \times$
натрий $-0,25924 \times$ калий $+ 0,0160398 \times$ общий белок $+ 0,0291809 \times$
альбумин $+ 0,0403137 \times$ мочевины $- 0,00105605 \times$ креатинин $+ 0,00262305 \times$ АЛТ $- 0,00403982 \times$ АСТ $+ 0,0399616 \times$
билирубин

Далее на обучающей выборке рассчитаны параметры описательной статистики для обследованных без мутаций в определенном гене и имевших гетерозиготную или гомозиготную мутацию. Результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Из данных таблицы следует, что величины коэффициентов, полученных при помощи рассчитанных нами уравнений, статистически значимо отличаются у обследованных без генетических нарушений и тех, у кого при генетическом исследовании выявлены нарушения последовательности аллелей.

Дополнительные вычисления, выполненные по результатам обследования новых пациентов, включенных в контрольную группу, подтвердили правильность результатов, полученных с использованием разработанных уравнений прогнозирования.

Таким образом, можно составить следующие рекомендации, позволяющие по результатам стандартных биохимических исследований предположить наличие мутаций в одном из генов и назначить уточняющую генетическую экспертизу.

Если величина коэффициента равна или менее для интерлейкина-6 — ИЛ-6 (*G-174C*) 0,74 условных единиц (усл. ед.), метилентетрагидрофолатредуктазы — МТНФР (*A1298C*) 0,69 усл. ед., метионинсинтазы — МТНФР (*A2756G*) 0,67 усл. ед., метилентетрагидрофолатредуктазы — МТНФР (*C677T*) 0,75 усл. ед., тромбоцитарного рецептора фибриногена — GP IIIa (*HPA1-1a/1b*) 0,57 усл. ед., рецептора ангиотензина II — AGTR1 (*A1166C*) 0,91 усл. ед., ингибитора активатора плазминогена — PAI-1 (*5G/4G*) 0,76, у пациента нет мутаций в соответствующих генах.

Если величины коэффициентов больше 0,99; 0,9; 0,95; 1,13; 0,8; 1,09; 0,87; 1,05 усл. ед. соответственно, речь идет о гетеро- или гомозиготной мутации.

Если величины коэффициентов лежат в диапазоне между первым и вторым вариантом, требуются дополнительные исследования для уточнения наличия мутаций.

Модель разработана для прогнозирования возможного наличия генетической тромбофилии.

Разработана модель множественной линейной регрессии для описания взаимосвязи между аллелями конкретного гена и 22 независимыми переменными.

Клинический пример № 1

Пациент У., 38 лет.

Жалобы на головокружение, ощущение тумана в голове.

Анамнез заболевания. Два месяца назад перенес новую коронавирусную инфекцию (НКИ), вызванную *Sars-CoV-2*, после чего стал отмечать повышение АД до 110/220 мм рт. ст. Лечился в поликлинике в дневном стационаре, после капельницы почувствовал себя плохо, но самостоятельно поехал домой, в лифте дома потерял сознание, вызвана скорая помощь, доставлен в неврологическое отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения БСМП № 1 с АД 80/40 мм рт. ст.

Анамнез жизни. Гипертоническая болезнь (ГБ) — препараты постоянно не принимает.

В неврологическом статусе — в сознании. Зрачки D = S. Фотореакции живые. Менингеальных знаков нет. Горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Глубокие

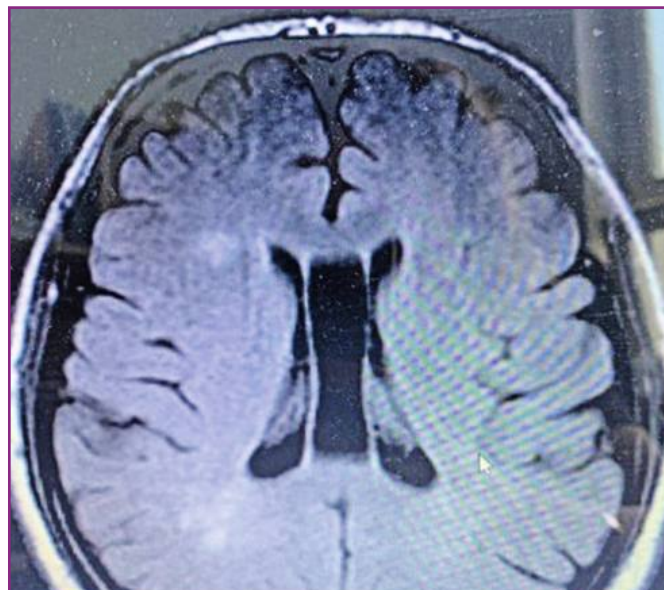


Рис. 2. МРТ-грамма головного мозга пациента У. [предоставлено авторами] / Brain MRI-gram of patient U. [provided by the authors]



Рис. 3. Данные чреспищеводной эхокардиографии пациента У. [предоставлено авторами] / Transesophageal echocardiography data of patient U. [provided by the authors]

рефлексы с рук D = S. Поза Ромберга — выраженное пошатывание. Координаторные пробы с выраженной атаксией. Чувствительность — без патологии. Парезов нет.

МРТ головного мозга — картина множественных мелких очагов ишемии супратенториального белого вещества обеих гемисфер (сигнальные характеристики соответствуют ранней подострой стадии ОНМК) на фоне множественных мелкоочаговых изменений белого вещества головного мозга сосудистого характера (микроангиопатии) (рис. 2).

Чреспищеводная эхокардиография — на дне ушка лоцируется поперечная трабекула. В средней трети ушка левого предсердия лоцируется овальный тромб средней экзогенности размером 1,1 × 0,84 см (рис. 3).

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) — признаки стенозирующего атеросклероза БЦА. Стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) — устья БЦА 40-45%, стеноза левой ОСА — устья ВЦА 30-35% (в диа-

метре). Кровоток по ОСА, БЦА, наружной сонной артерии (НСА) достаточный, без асимметрии. Извитость позвоночных артерий на уровне С3, С4-С6 – 1 сегмент с достаточным неустойчивым кровотоком. Сужение диаметра левой и правой позвоночной артерии. Диаметр справа – 2,7 мм, слева – 2 мм. В интракраниальном отделе каротидных бассейнов – тенденция к ангиоспазму в средних мозговых артериях.

Общий анализ крови: гемоглобин (Hb) – 149 г/л, эритроциты (эр. – $5,13 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель (ЦП) – 0,90, лейкоциты (л.) – $7,6 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 16 мм/час, палочкоядерные лейкоциты (п/я) – 12%, сегментоядерные (с/я) – 59%, лимфоциты (лф) – 25%, моноциты (мн) – 4%.

Общий анализ мочи: прозрачность – прозрачная, цвет – соломенно-желтая, удельный вес – 1017, реакция – кислая, лейкоциты – 4-5, эпителий плоский – единичные клетки в поле зрения.

Биохимические показатели крови: глюкоза – 4,63 ммоль/л, мочевины – 4,93 ммоль/л, креатинин – 0,095 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 30,2 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 17 ед/л, общий билирубин – 16 мкмоль/л, общий белок – 55 г/л, холестерин – 4,89 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,91, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 2,96, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 26 сек, протромбиновый индекс – 97%, фибриноген – 2,9 г/л, калий – 3,69, натрий – 133, рН – 7,346.

Гомоцистеин – 11,87 мкмоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 63 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) смещена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Далее мы применили разработанную модель на примере биохимических анализов пациента У.

Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена рецептора ангиотензина II – AGTR1 (A1166C) составил 0,2. Согласно табл. 1 предполагаемой патологии нет.

Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена G-белка бета-2 – GNB2 (C825T) равнялся 1,8. Согласно табл. 1 предполагается наличие мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена интерлейкина-6 – ИЛ-6 (G-174C) составил 2,15. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метионинсинтазы – MTR (A2756G) был равен 0,95. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C) составил 1,06. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T) оказался равным 2,084. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (5G/4G) составил 1,002. Есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (HPA1-1a/1b) – 1,002. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Пациенту проведен анализ ДНК на наличие генетической предрасположенности на уровне генов, контролирующих уро-

Таблица 2

Анализ ДНК пациента У. [таблица составлена авторами] / DNA analysis of patient U. [table compiled by the authors]

Гены	Генотип	Эффект
Ген рецептора ангиотензина II – AGTR1 (A1166C)	A/C	Повышенный уровень продукции рецептора, гипертензия
Ген G-белка бета-3 – GNB3 (C825T)	C/T	Повышенная активность белка, повышение систолического АД в ночное время
Ген интерлейкина-6 – ИЛ-6 (G-174C)	C/C	Сниженная экспрессия гена
Ген метионинсинтазы – MTR (A2756G)	G/G	Снижение активности фермента и активации метионинсинтазы, гипергомоцистеинемия
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C)	C/T	Снижение ферментативной активности, высокий уровень гомоцистеина в крови
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T)	A/A	Норма
Ген ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) – PAI-1 (5G/4G)	4G/4G	Повышенный уровень ИАП-1 в плазме крови
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена – GP IIIa (HPA1-1a/1b)	C/C	Агрегационная способность тромбоцитов высокая

Таблица 3

Анализ крови пациента У. на наличие антифосфолипидного синдрома [таблица составлена авторами] / Blood test of patient U. to reveal the presence of antiphospholipid syndrome [table compiled by the authors]

Показатель	Результат	Норма
С-реактивный белок	33 мг/л	0-5 мг/л
Антитела (АТ) IgG к кардиолипину	48,52 GPL-Ед/мл	0-11,9 GPL-Ед/мл
АТ IgM к кардиолипину	20,31 MPL-Ед/мл	0-11,9 MPL-Ед/мл
АТ IgA к кардиолипину	2, 58 APL-Ед/мл	0-11,9 APL-Ед/мл
АТ IgG+A+M к бета-2-гликопротеину 1	56,67 отн. Ед/мл	0-19,9 отн. Ед/мл
АТ IgG к нативной (двуспиральной) ДНК	1,6 МЕ/мл	0-20 МЕ/мл
АТ IgG и IgM к PS-PT-комплексу – протромбину и ассоциированному с ним фосфолипиду (фосфатидилсерину)	7,03 отн. Ед/мл	< 16
Ревматоидный фактор	< 20 МЕд/мл	< 30 МЕд/мл

вень гомоцистеина, АД, иммунный ответ, систему гемостаза (табл. 2). Патологические аллели выделены серым цветом.

При сравнении истинного анализа ДНК и данных математической модели на уровне одного гена метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T) отсутствует совпадение результатов. На уровне всех остальных генов – полное совпадение.

Пациенту проведен анализ на наличие АФС для выявления причины инсульта (табл. 3).

Диагноз: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ишемический инсульт в правой и левой средних мозговых артериях, неуточненный подтип с формированием множественных очагов ишемии в обеих гемисферах. Патологическая извитость БЦА с двух сторон. ГБ 3. Риск 4. Тромб ушка левого предсердия. АФС. Реконвалесцент НКИ COVID-19.

Пациенту даны рекомендации по вторичной профилактике ИИ, в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Клинический пример № 2

Пациент К., 31 год, доставлен скорой помощью в БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» с жалобами на нарушение речи, слабость и неловкость в правой руке.

Анамнез заболевания: заболел остро, около 12:00, когда внезапно нарушилась речь, «отнялась» правая рука. За медицинской помощью не обращался. На следующий день речь несколько улучшилась, но не полностью. Родственники вызвали скорую помощь. Доставлен в приемное отделение ГКБСМП № 1, осмотрен неврологом, кардиологом, проведены КТ головного мозга и электрокардиография (ЭКГ). Диагностированы ишемический инсульт в левой височно-теменной области и острый инфаркт миокарда. Пациент госпитализирован в реанимационное отделение.

Анамнез жизни: неработающий. У родителей ОНМК и инфарктов не было. ОНМК, черепно-мозговую травму и сахарный диабет отрицает.

В неврологическом статусе: уровень бодрствования — ясное сознание. Зрачки D = S, реакция на свет живая. Менингеальных знаков нет. Речь — моторная афазия. Сглажена правая носогубная складка. Нистагма нет. Глотание не нарушено. Девиация языка вправо. Глубокие рефлексy D > S. Правосторонний монопарез руки — 3 балла. Рефлекс Бабинского положительный справа. Функции тазовых органов не нарушены. Исследование в позе Ромберга не проводилось. Координаторные пробы — с атаксией справа.

По шкале NICHSS — 16 баллов.

Диагноз: ЦВБ, ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (кардиоэмболический подтип).



Рис. 4. КТ головного мозга пациента К. [предоставлено авторами] / Brain CT of patient K. [provided by the authors]

Таблица 4

Анализ ДНК пациента К. [таблица составлена авторами] / DNA analysis of patient K. [table compiled by the authors]

Гены	Генотип	Эффект
Ген рецептора ангиотензина II — AGTR1 (A1166C)	A/C	Повышенный уровень продукции рецептора, гипертензия
Ген G-белка бета-3 — GNB3 (C825T)	C/T	Повышенная активность белка, повышение систолического АД в ночное время
Ген интерлейкина-6 — IL-6 (G-174C)	C/C	Сниженная экспрессия гена
Ген метионинсинтазы — MTR (A2756G)	G/G	Снижение активности фермента и активации метионинсинтазы, гипергомоцистеинемия
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (A1298C)	C/T	Снижение ферментативной активности, высокий уровень гомоцистеина в крови
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (C677T)	T/T	Снижение ферментативной активности, высокий уровень гомоцистеина в крови
Ген ингибитора активатора плазминогена — PAI-1 (5G/4G)	4G/4G	Повышенный уровень ИАП-1 в плазме крови
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GP IIIa (HPA1-1a/1b)	C/C	Агрегационная способность тромбоцитов высокая

Заключение кардиолога: ишемическая болезнь сердца, острый трансмуральный переднеперегородочный верхушечный инфаркт миокарда. Хроническая сердечная недостаточность I. Функциональный класс II.

Данные дополнительных исследований:

Общий анализ крови: Нб — 150 г/л, эр. — $5,01 \times 10^{12}/л$, л. — $7 \times 10^9/л$, п/я — 2%, с/я — 60%, лимфоциты — 27%, моноциты — 10%, эозинофилы — 1%, СОЭ — 15 мм/час, ЦП — 0,90.

Биохимический анализ крови: гомоцистеин — 15 ммоль/л, глюкоза — 5,9 ммоль/л, мочеви́на — 3,0 ммоль/л, креатинин — 0,066 ммоль/л, амилаза — 5,3 ед/л, АСТ — 35, АЛТ — 29, билирубин — 10 мкмоль/л, общий белок — 63 г/л, АЧТВ — 31 с; протромбин — 94%, фибриноген — 2,6 г/л, гематокрит — 52%, протромбиновое время — 15 с, холестерин — 8,0 ммоль/л, альбумин — 41 г/л, международное нормализованное отношение — 1,08. ЛПНП — 4,7 ммоль/л, ЛПВП — 1,5 ммоль/л, калий — 3,3 ммоль/л, натрий — 137 ммоль/л, pO_2 — 16, pCO_2 — 47.

Общий анализ мочи: слабомутная, соломенно-желтая, кислая, относительная плотность — 1021, белок — 0,066 г/л, лейкоциты — 1-2 в поле зрения, эпителий плоский — умеренно.

ЭКГ: полости сердца не расширены. Гипоакинезия верхушечной, передне-перегородочной областей левого желудочка. Сократимость миокарда левого желудочка снижена, фракция выброса — 46%. Уплотнение створок аортального и митрального клапана I степени, недостаточность трикуспидального клапана I степени. Уплотнение аорты.

КТ головного мозга: картина ишемического инсульта в левой височно-теменной области — участок гиподенсной структуры 35 × 28 мм и плотностью 23 ед. н. (рис. 4).

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена. Крупноочаговые изменения передне-перегородочной области.

УЗДГ БЦА: комплекс «интима — медиа» общих сонных артерий справа и слева — 0,8 мм. Малый диаметр левой позвоночной артерии, с высоким вхождением в костный канал на уровне С5 и компенсаторным усилением кровенаполнением по всем сегментам. Визуализация правой позвоночной артерии затруднена (отлоцирована секторным датчиком), скорость кровотока в 2-м и 3-м сегментах снижена. Кровоток неустойчив на фоне неровного хода артерии в костном канале. В интракраниальном отделе каротидных бассейнов визуализация затруднена.

В ходе проведенного лечения состояние пациента улучшилось, выписан в удовлетворительном состоянии.

Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена рецептора ангиотензина II — AGTR1 (*A1166C*) равен 0,6. Согласно табл. 1 вероятность предполагаемой патологии существует. Коэффициент прогноза генетических изменений на уровне гена G-белка бета-2 — GNB2 (*C825T*) составил 1,9. Согласно табл. 1 предполагается наличие мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена интерлейкина-6 — IL-6 (*G-174C*) — 4,05. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метионинсинтазы — MTR (*A2756G*) составил 0,4. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*A1298C*) равен 1,06. Согласно табл. 1 существует вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*C677T*) составил 1,58. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена ингибитора активатора плазминогена — PAI-1 (*5G/4G*) был 1,39. Есть вероятность мутации. Коэффициент прогноза наличия патологических аллелей на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена — GP IIIa (*HPA1-1a/1b*) равнялся 1,39. Согласно табл. 1 есть вероятность мутации.

Пациенту проведен анализ ДНК (табл. 4). Патологические аллели выделены серым цветом.

При сопоставлении результатов анализа ДНК и данных математической модели получено полное совпадение данных.

На представленных клинических примерах можно показать, что разработанная модель имеет высокую точность.

Обсуждение

По данным китайских исследователей, в моделях прогнозирования используется шкала генетического риска (GRS) для оценки влияния генетически значимых факторов. Для GRS применяется пять методов: оценка генетического риска простым подсчетом (SC-GRS), оценка генетического риска, взвешенная по отношению шансов (QR-GRS), оценка генетического риска прямой логистической регрессии (DL-GRS), оценка полигенного генетического риска (PG-GRS) и оценка генетического риска, взвешенная по дисперсии (EV-GRS) [10].

Исследования, проведенные в Швейцарии, предоставляют информацию о разработке клинических моделей GRS для оценки риска венозной тромбоэмболии, тромбофилии. Шкала GRS может быть использована для надежного про-

гнозирования риска венозной тромбоэмболии, несмотря на различие в частотах аллелей между популяциями [11].

Ученые из Испании разработали правило клинического прогнозирования тромбоза у госпитализированных пациентов с НКИ, вызванной SARS-CoV-2. Для построения модели, предсказывающей тромбоз, был выполнен анализ различных логистических регрессионных моделей, включая демографические данные, ранее существовавшие состояния и анализы крови, собранные в течение первых 24 часов госпитализации. После построения модели была разработана система оценки для стратификации риска тромбоза (TRIPOD). Модель показала, что возраст, пол, уровни D-димера, лейкоцитов и ИЛ-6, собранные при поступлении, и уровни С-реактивного белка, собранные в течение первых 24 часов госпитализации, помогают предсказать тромбоз с точностью 77% [12].

Исследование, проведенное В. И. Ершовым и посвященное прогнозированию исходов ИИ, заслуживает особого внимания среди отечественных работ. Подробно раскрыта тема алгоритма диагностики патогенетических подтипов инсульта в работе «Математическое моделирование острейшего периода ишемического инсульта».

Благодаря работе данного алгоритма была выявлена прямая связь между скоростью изменения тяжести ИИ, и исходом в ближайший месяц. Данный результат позволил специалистам вносить корректировки непосредственно в тактику лечения больных. Отличительной чертой предлагаемой прогностической модели было использование метода линейной регрессии, что позволило модели достичь высоких результатов [13].

Использование математической модели, основанное на искусственном моделировании функций головного мозга методами программной классификации реальных ситуаций так называемой нейронной сети, является перспективным решением. В системе нейронной сети используются различные методы построения. Наиболее популярными являются метод опорных векторов, метод деревьев решений и метод «ближайшего соседа». Кроме того, зачастую основу системы могут составлять базовые методы статистического анализа данных, такие как линейная регрессия, а также методы кластерного и корреляционного анализа. В последнее время большую популярность начали набирать два других метода — поиска ассоциативных правил и генетических алгоритмов [14, 15].

Разработанная нами модель предполагаемой тромбофилии имеет высокую точность. С ее помощью можно составить рекомендации, позволяющие по результатам стандартных биохимических исследований предположить наличие мутаций в одном из генов и назначить уточняющую генетическую экспертизу.

Полученные результаты внедрены в работу неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения и первичного неврологического отделения БУЗ ВО ВГКБСМП № 1 г. Воронежа. Программа для расчета уравнений встроена в электронную медицинскую карту.

Первоначальная оценка пациентов с ИИ может сыграть фундаментальную роль в раннем выявлении факторов, прогностически влияющих на возникновение заболевания. Разработанная программа может быть эффективным инструментом в принятии клинических решений для госпитализированной популяции ИИ. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. *Oganov P. G.* Терапевтический архив. 2004; 6 (76): 22-24. [Oganov R. G. Therapeutic archive. 2004. 2004; 6 (76): 22-24. (In Russ.)]
2. *Meschia J. F.* New Information on the Genetics of Stroke. *CurrNeuroNeurosci Rep.* 2011; 11 (1): 35-41.
3. *Hart R. G., Diener H. C., Connolly S. J.* Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (10): 967. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70197-8. PMID: 25231516.
4. *Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Патрушева Н. Л.* и др. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом. *Клиническая медицина.* 2012; 3: 37-40. [Dobrynina L. A., Kalashnikova L. A., Patrusheva N. L., etc. Polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, prothrombin, and blood clotting factor V genes in young patients with ischemic stroke. *Clinical medicine.* 2012. 2012; 3: 37-40. (In Russ.)]
5. *Egeberg O.* Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13: 516-530. PMID: 14347873.
6. *Шишкова В. Н., Адашева Т. В., Ременик А. Ю., Вальяева В. Н., Шкловский В. М.* Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2018; 118 (2): 4-11. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>. [Shishkova V. N., Adasheva T. V., Remennik A. Yu., Valyaeva V. N., Shklovsky V. M. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular genetic markers in the development of the first ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov.* 2018; 118 (2): 4-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>.]
7. *Khan S., Dickerman J. D.* Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal.* 2006; 4: 15. DOI: 10.1186/1477-9560-4-15.
8. *Negrini S.* et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin. Exp. Med.* 2017; 3 (17): 257–267.
9. *Erkan D.* et al. Antiphospholipid Syndrome: Current Research Highlights and Clinical Insights. Springer-Verlag GmbH, 2017. 371 p.
10. *Wang C., Dai J., Sun Y., Xie L., Pan L., Hu Z., Shen H.* [Genetic risk score: principle, methods and application]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2015; 36 (10): 1062-1064. Chinese. PMID: 26837344.
11. *Salas E., Farm M., Pich S., Onelöv L., Guillen K., Ortega I., Antovic J. P., Soria J. M.* Predictive Ability of a Clinical-Genetic Risk Score for Venous Thromboembolism in Northern and Southern European Populations. *TH Open.* 2021; 5 (3): e303-e311. DOI: 10.1055/s-0041-1729626. PMID: 34263111; PMCID: PMC8266419.
12. *Ramírez Cervantes K. L., Mora E., Campillo Morales S., Huerta Álvarez C., Marcos Neira P., Nanwani Nanwani K. L., Serrano Lázaro A., Silva Obregón J. A., Quintana Díaz M.* A Clinical Prediction Rule for Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients: Step 1 Results of the Thromcco Study. *J Clin Med.* 2023; 12 (4): 1253. DOI: 10.3390/jcm12041253. PMID: 36835788; PMCID: PMC9966844.

13. *Дворжак В. С., Шулаев А. В., Вансовская Е. А.* Опыт использования нейронных сетей для прогнозирования исходов ишемического инсульта. *Обзор литературы. Здоровье населения и среда обитания.* 2021; 7 (29): 82-85. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-82-85>. [Dvorzhak V. S., Shulaev A. V., Ivanovskaya E. A. The experience of using neural networks to predict the outcomes of ischemic stroke. *Literature review. Population health and habitat.* 2021; 7 (29): 82-85. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-82-85>.]
14. *Murray N. M., Unberath M., Hager G. D., Hui F. K.* Artificial intelligence to diagnose ischemic stroke and identify large vessel occlusions: a systematic review. *J Neurointerv Surg.* 2020; 12 (2): 156-164. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-015135.
15. *Soun J. E., Chow D. S., Nagamine M., et al.* Artificial intelligence and acute stroke imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42 (1): 2-11. DOI: 10.3174/ajnr.A6883.

Сведения об авторах:

Дутова Татьяна Ивановна, невролог неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения Бюджетного учреждения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23; Dutova80@mail.ru
Банин Игорь Николаевич, к.м.н., главный врач Бюджетного учреждения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23; banin_igor@mail.ru
Ермоленко Наталья Александровна, д.м.н., член правления Российской противоэпилептической лиги, федеральный эксперт по специальности «неврология», федеральный эксперт в области диагностики и лечения эпилепсии, вице-президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов, заведующая кафедрой неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ermola@bk.ru

Information about the authors:

Tatyana I. Dutova, neurologist of the neurological department for patients with cerebrovascular accident at the Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065; Dutova80@mail.ru
Igor N. Banin, MD, chief physician of the Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065; banin_igor@mail.ru
Nataliya A. Ermolenko, Dr. of Sci. (Med.), Member of the Board of the Russian Antiepileptic League, federal expert in the specialty "neurology", federal expert in the field of diagnosis and treatment of epilepsy, Vice President of the Association of Epileptologists and Patients (Russian division of the International Bureau for Epilepsy), Head of the Department of Neurology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, Russia, 394622; ermola@bk.ru

Поступила/Received 29.09.2023

Поступила после рецензирования/Revised 02.10.2023

Принята в печать/Accepted 10.10.2023