

## БИОМАРКЕРЫ КРОВИ – ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ИЗВЕСТНЫЕ МОЛЕКУЛЫ



Л. В. Якубова, А. М. Молостова

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Ежегодное количество инсультов и смертей от инсульта в мире увеличивается, при этом на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится около 80% случаев.*

*Цель настоящего обзора. Анализ результатов исследований, оценивающих значимость измерения разных биомаркеров в прогнозировании риска развития ИИ.*

*На сегодняшний день в исследованиях активно изучается перспективность ряда воспалительных (С-реактивный белок, фибриноген, провоспалительные цитокины и др.), гемодинамических, кардиальных, метаболических биомаркеров, которые могут применяться для повышения точности стратификации риска развития ИИ.*

*В настоящее время трудно выделить тот скрининговый биомаркер, который наиболее диагностически значим для оценки риска развития инсульта. Так, по данным ряда исследований и метаанализов, высокочувствительный С-реактивный белок выступает диагностически значимым биомаркером ИИ.*

*Требует дальнейшего изучения роль высокочувствительного тропонина I и натрийуретического пептида в диагностике риска ИИ. Перспективным представляется оценка триглицерид-глюкозного индекса, ApoB, ApoA1, асимметричного диметиларгинина, мочевой кислоты – однако еще предстоит выяснить их возможную роль в реклассификации бессимптомных пациентов в дополнение к уже имеющимся шкалам, основанным на традиционных факторах риска.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, биомаркер, высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкины, тропонин, натрийуретический пептид, триглицерид-глюкозный индекс, ApoB, ApoA1, асимметричный диметиларгинин, мочевая кислота, гомоцистеин.

**Для цитирования:** Якубова, Л. В. Биомаркеры крови – предикторы развития ишемического инсульта: новый взгляд на известные молекулы / Л. В. Якубова, А. М. Молостова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 4. С. 342-351. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-342-351>.

### Актуальность проблемы ишемического инсульта

Ежегодное количество инсультов и смертей от инсульта с 1990 по 2019 г. увеличилось, несмотря на существенное снижение статистических показателей. Самые высокие стандартизованные по возрасту показатели смертности, связанной с инсультом, и годы жизни пациента с поправкой на инвалидность (DALY) были у лиц с низким доходом, согласно данным Всемирного банка [1].

Инсульт занимает второе место среди причин смерти в мире с годовой смертностью около 5,5 млн человек. Бремя цереброваскулярных заболеваний заключается не только в высокой смертности, но и в высокой заболеваемости, которая также приводит к тому, что до 50% выживших становятся хроническими инвалидами [2]. Как правило, среди всех инсультов на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится около 80% случаев, но фактические пропорции типов инсульта зависят от популяции [3].

В Беларуси ежегодно регистрируется примерно 30 тысяч случаев инсульта. Вследствие острого нарушения мозгового кровообращения за период 2002-2016 гг. инвалидами стали 121213 чел., а среднегодовой показатель уровня инвалидности от инсульта составил 8.081 человек [4]. Требуется активный поиск новых эффективных стратегий, направленных на снижение цереброваскулярных патологий, прежде всего ИИ.

**Цель настоящего обзора** – анализ результатов исследований, оценивающих значимость измерения разных биомаркеров в прогнозировании риска развития ИИ.

В основе общепринятых представлений о первичной и вторичной профилактике ИИ лежит концепция факторов риска (ФР). Инструментами прогнозирования служат шкалы риска и таблицы стратификации риска, в которые, как правило, включены традиционные ФР – возраст и пол, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), высокий уровень холестерина в крови, малоподвижный образ жизни, фибрилляция предсердий, курение и употребление алкоголя.

В то же время существует понятие так называемого «резидуального (остаточного) риска». Это риск макро- и микрососудистых осложнений, который сохраняется у большинства пациентов, несмотря на современные стандарты терапии, включающие оптимальный контроль показателей уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), артериального давления (АД) и глюкозы крови [5]. Предполагаемыми механизмами «резидуального риска» могут быть воспалительный, тромботический и метаболический [6]. Для повышения диагностической значимости шкал оценки риска цереброваскулярных заболеваний и ИИ в них включают разные биомаркеры, которые участвуют в механизмах развития макро- и микрососудистых осложнений. Под биомаркером понимают «ха-

рактеристику, которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство» [7]. Хотя термин биомаркер может включать клинические или визуализационные измерения, он обычно используется для описания молекул, обнаруженных в жидкостях организма [8]. В зависимости от своей роли биомаркеры делятся на три основные категории: скрининговые, диагностические и прогностические. Биомаркеры могут предоставить информацию о гетерогенности развития и стать ориентиром для более эффективной персонализированной стратификации риска инсульта.

### Скрининговые биомаркеры

Потенциальными биомаркерами для скрининга субъектов высокого риска по развитию инсульта были названы: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, провоспалительные цитокины, фактор фон Виллебранда, мозговой натрийуретический пептид (BNP), соотношение альбумин/креатинин в моче, асимметричный диметиларгинин (ADMA) и другие. [9]. По данным другого обзора, при изучении значений 23 биомаркеров в развитии атеротромботического подтипа инсульта авторы в качестве перспективных биомаркеров для скрининга выделили ассоциированный с беременностью плазменный белок-А и фактор роста эндотелия сосудов. Однако в настоящее время недостаточно доказательств для применения этих биомаркеров в клинической практике [10].

Zanetti D. et al. [11] в 2020 г. выполнили исследование для оценки причинно-следственных ассоциаций 27 циркулирующих биомаркеров с 7 сердечно-сосудистыми событиями у 451 933 участников (UK Biobank) в сочетании с данными общедоступной сводной статистики GWAS (англ. genome-wide association studies). После менделеевской рандомизации было обнаружено 9 биомаркеров крови, связанных с развитием ИИ (табл.).

Однако, по данным другого анализа, только для гликированного гемоглобина была установлена связь с ИИ (отношение шансов (ОШ)=1,132; ДИ 95% 1,072-1,193;  $p=8,01 \times 10^{-5}$ ) [11].

Таким образом, на сегодняшний день трудно выделить тот скрининговый биомаркер, который наиболее диагностически значим для оценки высокого риска развитию инсульта.

### Воспалительные биомаркеры

Еще в начале XXI века, по данным одного из самых известных когортных исследований Framingham Study, была установлена тесная линейная связь между уровнем СРБ плазмы в верхней квантили и частотой первого ИИ/транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пожилых мужчин и женщин. Кроме того, эта взаимосвязь сохранялась после поправки на традиционные ФР, такие как курение, систолическое АД, СД, общий холестерин и липопротеиды высокой плотности [12]. В метаанализе 54 проспективных исследований авторами была установлена логарифмическая линейная связь между концентрацией СРБ и риском ИИ у лиц без ССЗ в анамнезе. Было установлено, что прирост СРБ на 1 стандартное отклонение связан с повышением риска ИИ и всех инсультов на 46 и 39%, соответственно. Однако при поправке на несколько общепринятых ФР и фибриноген наблюдалось значительное ослабление связи уровня СРБ с риском ИИ. Авторы объясняют это тем, что большая часть ассоциаций с ишемическими сосудистыми заболеваниями зависит от традиционных ФР и концентрации фибриногена [13].

Более поздний метаанализ 12 проспективных исследований был направлен на количественную оценку повышенного исходного уровня высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в качестве порогового значения и риска разных типов инсультов. Однако объединенный скорректированный относительный риск (ОР) для всех типов инсультов составил 1,23 (95% ДИ 0,997-1,51;  $p=0,053$ ). Случаи ИИ были зарегистрированы в 9 исследованиях, в которых объединенный скорректированный ОР составил 1,46 (95% ДИ 1,27-1,67;  $p<0,001$ ). При анализе подгрупп по полу взаимосвязь между уровнем вчСРБ и риском ИИ оказалась более выраженной у мужчин (ОР=1,66; 95% ДИ 1,23-2,24), чем у представителей обоих полов (ОР=1,48; 95% ДИ 1,24-1,75).

**Таблица.** – Связь циркулирующих биомаркеров крови с ИИ в наблюдательном исследовании [11]  
**Table.** – Association of circulating blood biomarkers with IS in an observational study [11]

Название биомаркера	HR	95% ДИ	P
С-реактивный белок	1,177	1,134-1,219	$8,40 \times 10^{-14}$
Креатинин	1,111	1,066-1,155	$4,10 \times 10^{-6}$
Цистатин С	1,319	1,274-1,363	$<2 \times 10^{-16}$
Аполипопротеин А1	0,829	0,729-0,930	$2,49 \times 10^{-4}$
Холестерин липопротеидов высокой плотности	0,916	0,872-0,960	$8,71 \times 10^{-5}$
Аланинаминотрансфераза	0,900	0,857-0,942	$1,13 \times 10^{-6}$
Сывороточный альбумин	0,797	0,758-0,837	$<2 \times 10^{-16}$
Щелочная фосфатаза	1,124	1,084-1,163	$6,61 \times 10^{-9}$
$\gamma$ -глутамилтранспептидаза	1,102	1,058-1,146	$1,69 \times 10^{-5}$

В то время как у женщин вЧСРБ не был ассоциирован с риском ИИ (ОР=1,12; 95% ДИ 0,76-1,66) [14]. Метаанализ 6 когортных и 3 исследований «случай-контроль» сообщил о линейной связи между уровнем СРБ и ИИ, причем риск развития ИИ увеличивается на 11% с каждым увеличением уровня СРБ на 1 мг/л (ОРs=1,11; 95% ДИ 1,08-1,15) [15]. Метаанализ 19 когортных исследований 2021 г. продемонстрировал линейную положительную связь уровня СРБ в сыворотке крови и увеличение риска любого типа инсульта на 7% с каждым повышением уровня СРБ на 1 мг/л (ОРs=1,07; 95% ДИ 1,04-1,09;  $I_2=50,7\%$ ;  $p=0,007$ ) [16]. Таким образом, по данным ряда исследований и метаанализов, вЧСРБ выступает диагностически значимым биомаркером ИИ.

Еще один важный маркер воспалительного процесса – сывороточный фибриноген, который, как известно, участвует в агрегации тромбоцитов, повреждении эндотелия, вязкости плазмы, играет центральную роль в образовании тромба. В метаанализе 31 проспективного исследования, включавшего данные 154 211 участников без предшествующего ССЗ или инсульта в анамнезе, повышение уровня фибриногена на 1 г/л было связано с увеличением риска любого инсульта (отношение рисков (HR)=2,06; 95% ДИ 1,83-2,33). Связь между фибриногеном и риском инсульта была наиболее сильной у участников в возрасте от 40 до 59 лет (HR=2,77; 95% ДИ 2,17-3,53) [17]. В систематическом обзоре 18 метаанализов биомаркеров гемостаза и функции почек в популяциях, ранее не имевших ССЗ, была установлена связь развития ИИ с уровнем фибриногена (HR=1,75; 95% ДИ 1,55-1,98) и сывороточной мочевой кислоты (ОШ=1,47; 95% ДИ 1,19-1,76) [18]. В рекомендациях РКО по профилактике ССЗ 2017 г. [19] определено, что для более точной оценки риска ССЗ биомаркеры воспаления (вЧСРБ и фибриноген) целесообразно определять у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском и не стоит определять у асимптомных лиц низкого риска, основываясь на данных ACCF/АНА, 2010 г. [20]. Однако в более новых рекомендациях 2022 г. такой пункт отсутствует. Таким образом, рутинное определение маркеров системного воспаления для улучшения стратификации риска ИИ у пациентов не рекомендуется.

Активно исследуется роль воспалительных и противовоспалительных цитокинов в стратификации риска инсультов. При изучении 41 цитокина и факторов роста было установлено, что более высокие уровни моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), синтез которого индуцируется интерлейкином (ИЛ) 1 $\beta$ ,  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6, связаны с повышенным риском ИИ (ОШ при увеличении на 1 стандартное отклонение MCP-1 составил 1,06; 95% ДИ 1,02-1,10;  $p=0,002$ ) [21]. В метаанализе популяционных исследований с участием 17 180 чел. без инсульта в анамнезе более высокие уровни MCP-1 были ассоциированы с повышенным долгосрочным риском инсульта (при среднем периоде наблю-

дения 16,3 г.). После коррекции на традиционные ФР более высокие уровни MCP-1 были связаны с повышенным риском любого инсульта (HR при увеличении на 1 стандартное отклонение logMCP-1 составил 1,07; 95% ДИ 1,01-1,14) и риском ИИ (HR=1,11; 95% ДИ 1,02-1,21), но не геморрагического инсульта (HR=1,02; 95% ДИ 0,82-1,29) [22].

Биомаркеры, исследуемые при ряде ССЗ, в том числе при оценке риска ИИ – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 – важные медиаторы сосудистого и системного воспаления. Накопление холестерина в миелидных клетках активирует инфламмасому NLRP3, которая усиливает накопление нейтрофилов и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек в атеросклеротических бляшках. Результаты метаанализа 11 проспективных исследований показали, что увеличение на 1 стандартное отклонение уровня циркулирующего logИЛ-6 было связано увеличением риска ИИ примерно на 19% в течение (в среднем) 12,4 года [23].

### *Гемодинамические и кардиальные биомаркеры*

Существует двунаправленное взаимодействие между повреждением головного мозга и дисфункцией сердца. В связи с этим в последнее десятилетие активно изучаются ассоциации уже известных маркеров повреждения сердечной мышцы (тропонина и др.) с инсультом. Так, по данным многоцентрового наблюдательного исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study), за 15 лет наблюдения ИИ произошел у 389 из 8121 чел. в возрасте от 54 до 74 лет без ССЗ в анамнезе. У пациентов с уровнем высокочувствительного тропонина I (вч-сTnI), соответствовавшего исходно низкому квартилю, по сравнению с самым высоким квартилем было продемонстрировано повышение риска ИИ в три раза (HR=2,99; 95% ДИ 2,01-4,46). Отмечено также, что вч-сTnI имеет более сильную связь с возникновением сердечно-сосудистых событий у женщин, чем у мужчин. У субъектов с повышением уровней обоих тропонинов (вч-сTnI и вч-сTnT) был самый высокий риск ИИ по сравнению с повышением только одного из них [24]. В метаанализе 28 проспективных исследований (154 052 чел.) ОР для инсульта при сравнении верхней и нижней трети тропонина составил 1,35 (95% ДИ 1,23-1,48) после поправки на традиционные ФР [25]. В метаанализе 17 исследований была подтверждена гипотеза о том, что более высокие уровни вч-сTn могут указывать на повышенный риск развития инсульта, особенно в группах более высокого риска. Объединенное скорректированное HR для риска инсульта от всех причин составил 1,57 (95% ДИ 1,12-2,01), а для риска ИИ – 1,23 (95% ДИ 1,04-1,42). Эта ассоциация оставалась неизменной после рассмотрения разных аспектов и анализа подгрупп (77 780 представляли население в целом, 18 725 были пациентами с фибрилляцией предсердий и 197 были пациентами с инсультом в анамнезе) [26]. В целом имеющиеся данные показывают, что вч-сTn удовлетворяет нескольким требова-

ниям к биомаркерам для стратификации риска ССЗ и инсульта в общей популяции, несмотря на наличие ограничений. К таким ограничениям можно отнести: относительно небольшие изменения концентрации в пг/мл, корреляцию значений вч-сTn с полом, возрастом и другими переменными, отсутствие стратегии вмешательства, специфичной для сTn, аналитические различия между разными анализами.

По данным Framingham Offspring Study были выявлены связь более высокого уровня BNP и соотношение альбумин/креатинин в моче с повышенным риском инсульта/ТИА. Так, при увеличении на 1 стандартное отклонение  $\log$ BNP  $HR=1,39$ ;  $p=0,002$  и  $HR=1,31$ ;  $p=0,004$ , соответственно. Добавление данных биомаркеров к моделям оценки риска инсульта привело к незначительному улучшению в точности классификации рисков [27]. Метаанализ данных 95 617 участников без ССЗ в анамнезе показал, что при сравнении между верхней и нижней третьей уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с поправкой на традиционные ФР, ОР составил 1,76 (95% ДИ 1,56-1,98) для комбинации ишемическая болезнь сердца (ИБС) + инсульт и ОР=2,00 (95% ДИ 1,77-2,26) при сочетании ИБС + инсульт + хроническая сердечная недостаточность. Однако добавление информации о концентрации NT-proBNP в модели, содержащие обычные ФР, привело к незначительному улучшению их точности [28]. По данным европейского консорциума BiomareCare, включавшего 58 173 пациента, повышение уровня NT-proBNP в течение восьми лет было связано с увеличением риска ишемического и геморрагического инсультов. Пациенты из 4-го квартиля по уровню NT-proBNP ( $>82,2$  пг/мл) имели в 2 раза более высокий риск инсульта, чем пациенты из 1-го квартиля (NT-proBNP  $<20,4$  пг/мл), независимо от других ФР [29]. Добавление NT-proBNP или вч-сTnT к модели, включающей традиционные ФР ССЗ, значительно улучшило эффективность модели для 10-летнего прогнозирования риска разных сердечно-сосудистых исходов. Добавление NT-proBNP обеспечило улучшения в реклассификации инсульта. Вч-сTn в основном улучшил реклассификацию риска ИБС и хронической сердечной недостаточности у женщин и инсульта у мужчин [30]. В исследовании с менделеевской рандомизацией по изучению связи между однонуклеотидными полиморфизмами NT-proBNP и риском ИИ не было установлено статистически значимой связи ни одного из изучаемых полиморфизмов с ИИ и его подтипами [31].

Таким образом, в настоящее время до конца не изучена роль NT-proBNP в развитии инсульта и его связь с ИИ нуждается в дальнейшем изучении.

### **Метаболические биомаркеры**

Известно, что инсулинорезистентность (ИР) – ключевое звено в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и, следовательно, повышенного риска инсульта. Диагноз ИР у большинства пациентов

основывается на клинических данных (признаках метаболического синдрома): гипергликемия, дислипидемия, абдоминальное ожирение, АД выше 130/80 мм рт. ст. Из биохимических показателей гиперинсулинемический-эугликемический клэмп-тест (НЕС) считается текущим «золотым стандартом» для определения ИР, однако из-за трудностей в его выполнении в клинической практике используется редко. Распространенные анализы на ИР НОМА или НОМА-IR имеют ограничения для их использования, в том числе изменения функции  $\beta$ -клеток с течением времени, отсутствие стандартизированного универсального анализа инсулина и отсутствие данных, демонстрирующих, что маркеры резистентности к инсулину предсказывают ответ на лечение. Поэтому исследователи начали изучать триглицерид-глюкозный индекс (TyG) – простой, экономически эффективный, воспроизводимый, надежный и достоверный суррогатный маркер ИР. Кроме того, индекс TyG хорошо связан с НЕС и НОМА-IR [27]. В систематическом обзоре и метаанализе, объединяющем связь индекса TyG с риском ИИ в общей популяции и неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ИИ, авторами было обнаружено, что существует положительная связь между индексом TyG и повышенным риском возникновения ИИ (ОШ=1,37; 95% ДИ 1,22-1,54) в общей выборке из 554 334 случаев с высоким уровнем гетерогенности ( $p<0,0001$ ;  $I^2=74,10\%$ ), и эта связь оставалась стабильной даже при изменении ковариантов [32].

Аполипопротеин В (apoB) – основной аполипопротеиновый компонент проатерогенных липопротеинов очень низкой, средней и низкой плотности, тогда как аполипопротеин А1 (apoA1) – основной аполипопротеин ЛПВП. В международном исследовании INTERSTROKE было показано, что повышенное соотношение apoB/apoA1 в сыворотке связано с более высокой вероятностью ИИ (ОШ=1,84; 95% ДИ 1,65-2,06 для самого высокого и самого низкого тертиля) [33]. В метаанализе когортных исследований 2015 г. сниженные уровни apoA1, повышенные уровни apoB и соотношение apoB/apoA1 были связаны с ИИ (RR=0,83; 95% ДИ 0,76-0,90; RR=1,36; 95% ДИ 1,32-1,40; и RR=1,38; 95% ДИ 1,35-1,42, соответственно) [34]. В одном исследовании было также продемонстрировано, что соотношение apoB/apoA1 служит прогностическим фактором ИИ у пациентов с ТИА (HR=2,94; 95% ДИ 1,43-5,88;  $p=0,003$ ) [35]. Однако дополнительное снижение уровня apoB, добавленное к снижению холестерина не-ЛПВП и ЛПНП, немного улучшило прогнозирование риска ССЗ (коэффициент Байеса (BF) 1,13), но не улучшило прогнозирование риска ИБС (BF 1,03) и ухудшило прогнозирование риска инсульта (BF 0,83) в метаанализе РКИ по снижению сердечно-сосудистого риска [36].

В исследовании в рамках Emerging Risk Factors Collaboration по изучению связи между липопротеином (a) (Lp (a)) и ССЗ было установлено, что имеется умеренная ассоциация

3,5-кратного повышения уровня Lp (a) с ИИ (OR=1,10; 95% ДИ 1,02-1,18) [37]. В систематическом обзоре и метаанализе 45 исследований показано, что повышенные уровни Lp (a) в значительной степени связаны с риском ИИ как у азиатского, так и в европеоидного населения по сравнению с контрольной группой (SMD= 0,76; 95% ДИ 0,53-0,99) [38].

Еще одним потенциальным биомаркером атеросклероза и ИИ признана ассоциированная с липопротеином фосфолипаза A2 (Lp-PLA2). Она представляет собой фермент, экспрессируемый преимущественно лейкоцитами и участвующий в метаболизме ЛПНП, распространяет воспаление, продуцируя предшественники арахидоновой кислоты из мембранных глицерофосфолипидов. Это сосудисто-специфический воспалительный биомаркер, высоко экспрессируемый в некротическом ядре атеросклеротической бляшки и связанный с воспалением и нестабильностью бляшки. Существует два метода тестирования Lp-PLA2: в плазме и оценка его ферментативной активности. Последнее точнее для стратификации риска [39]. В метаанализе 2019 г. после поправки на несколько традиционных ФР было показано, что при повышении на 1 стандартное отклонение активности и массы Lp-PLA2 риск всех инсультов был выше на 7 и 11%, соответственно, на 8 и 11% выше риск ИИ, соответственно. Субъекты с самой высокой активностью и массой Lp-PLA2 имели, соответственно, на 26 и 56% больший риск всех инсультов по сравнению с теми, у кого была самая низкая активность и масса Lp-PLA2 [40]. Несмотря на доказанную взаимосвязь, в исследованиях по фармакологическому снижению активности Lp-PLA2 с помощью дарапладиба не было показано значительного уменьшения ССЗ (включая инсульт) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром или со стабильной ИБС [41].

Гипергомоцистеинемия, являющаяся следствием нарушения метаболизма гомоцистеина (Hcy) или дефектов важнейших кофакторов (витамины B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>), участвующих в его обмене, рассматривается как независимый ФР инсульта у человека. В метаанализе 2022 г. показано, что пациенты с ИИ имеют более высокие уровни Hcy по сравнению с контрольной группой, поскольку стандартизированная средняя разница составила 1,67 (95% ДИ 1,00-2,25; p<0,01) [42]. Однако в исследованиях наблюдалась высокая гетерогенность (I<sub>2</sub>=99%). Обзор и метаанализ 6 исследований показал повышенный (на 43%) риск развития ИИ при увеличении уровня Hcy на 5 мкмоль/л [43]. В Кокрановском систематическом обзоре была установлена незначительная разница между пациентами, принимающими добавки витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> или B<sub>12</sub> и плацебо, и частотой возникновения инсульта. По сравнению с плацебо вмешательства, снижающие уровень Hcy, ассоциировались со снижением исхода инсульта (снижение уровня Hcy=4,3% по сравнению с препаратом сравнения =5,1%, OR 0,90; 95% ДИ 0,82-0,99). Влияние фолиевой кислоты на инсульт было неопределенным по сравнению

с эналаприлом в сочетании с фолиевой кислотой; приблизительно 143 человека (95% ДИ от 85 до 428) нуждались бы в лечении в течение 5,4 года, чтобы предотвратить 1 инсульт [44]. Несмотря на долгую историю изучения влияния Hcy на риск развития инсульта, в настоящее время недостаточно качественных проспективных исследований, достоверных данных, полученных на большой выборке, для того чтобы использовать его измерение с целью скрининга лиц с повышенным риском ИИ в клинической практике.

Одно из ключевых звеньев в развитии атеросклероза – эндотелиальная дисфункция. ADMA выступает основным эндогенным ингибитором эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Накопление ADMA приводит к снижению биодоступности NO, что подтверждает проатерогенную роль ADMA [45]. Кроме того, имеются данные о том, что повышенные концентрации ADMA в плазме коррелируют с традиционными ФР ИИ. В выборке исследования Framingham Offspring среди лиц среднего возраста (58±9,5 года) была обнаружена независимая перекрестная связь между более высокими уровнями ADMA в плазме и повышенной распространенностью субклинических сосудистых поражений головного мозга («немые» инфаркты мозга, гиперинтенсивность белого вещества) даже после поправки на традиционные ФР (ОШ на 1 стандартное отклонение повышения ADMA составило 1,16; 95% ДИ 1,01-1,33; p=0,04) [46]. Еще большая прогностическая значимость ADMA показана в систематическом обзоре и метаанализе 22 исследований, включавшем 19 842 пациента (средний период наблюдения 7,1 года). Так, у лиц с верхним терцилем уровня ADMA был значительно выше риск ССЗ (ОШ=1,42; 95% ДИ 1,29-1,56), ИБС (ОШ=1,39; 95% ДИ 1,19-1,62) и инсульта (ОШ=1,60; 95% ДИ 1,33-1,91) по сравнению с пациентами с уровнями ADMA в самом низком терциле [47].

Известно, что мочевая кислота (МК), продукт метаболизма пуринов у человека, связана со многими системными ФР инсульта, такими как АГ, СД, ожирение и ИР, что значительно повышает вероятность смешанной и обратной причинно-следственной связи. На сегодняшний день имеются противоречивые данные относительно корреляции между уровнями МК и частотой инсульта. Основываясь на данных 787530 чел. и 22 723 случаях инсульта, установлено, что каждое повышение уровня МК на 1 мг/дл (60 мкмоль/л) значимо связано с повышением риска инсульта на 10% у мужчин и на 11% у женщин. Результаты были устойчивыми при стратификации по подтипам инсульта и после поправки на потенциальные искажающие факторы [48]. Однако повышенное систолическое АД опосредует примерно одну треть данного эффекта уратов на риск ССЗ [49]. В более позднем метаанализе 19 проспективных исследований с участием 37 386 мужчин и 31 163 женщин установлено, что повышенный уровень МК – значительный ФР развития инсульта (HR=1,13; 95% ДИ 1,09-1,18; p<0,001), причем этот риск

более очевиден у женщин, чем у мужчин. Установлено также, что высокие уровни МК в значительной степени связаны с повышенным риском фатального инсульта [50].

### Заключение

Выявление новых биомаркеров, ассоциированных с атеросклерозом и «остаточным риском», может дать новые инструменты для стратификации гетерогенной популяции пациентов на группы риска. В настоящее время продемонстрирована перспективность целого ряда

гемодинамических, кардиальных, коагуляционных, воспалительных, эндотелиальных сывороточных биомаркеров, которые могут применяться в прогнозировании риска развития ИИ. Дальнейшие наблюдения, особенно масштабные проспективные клинические исследования, необходимы для оценки значимости таких биомаркеров. Кроме того, правильные пороговые уровни должны быть точно интерпретированы и тщательно переоценены, прежде чем их можно будет использовать в клинической практике.

### Литература

- Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Stroke Collaborators // *Lancet Neurol.* – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 795-820. – doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Donkor, E. S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life / E. S. Donkor // *Stroke Res Treat.* – 2018. – Vol. 3. – P. 1-10. – doi: 10.1155/2018/3238165.
- Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337, № 8756. – P. 1521-1526. – doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-0.
- Смычек, В. Б. Инвалидность вследствие мозгового инсульта в Республике Беларусь / В. Б. Смычек, Н. И. Васильченко // *Здравоохранение.* – 2018. – № 5. – С. 11-17. – edn: XTGZBB.
- Зубарева, М. Ю. Программа снижения Остаточного (резидуального) сосудистого риска: проект R3i (the Residual Risk Reduction Initiative). Часть I. Факторы остаточного риска / М. Ю. Зубарева, А. В. Сусеков // *Кардиология.* – 2010. – Т. 50, № 8. – С. 76-83. – edn: MYNCPF.
- The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management / D. S. Dhindsa [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 88. – doi: 10.3389/fcvm.2020.00088.
- Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group // *Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 89-95. – doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
- Whiteley, W. Blood Biomarkers in stroke: research and clinical practice / W. Whiteley, Y. Tian, G. C. Jickling // *Int J Stroke.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 435-439. – doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00784.x.
- Kim, S. J. Biomarkers for stroke / S. J. Kim, G. J. Moon, O. Y. Bang // *J Stroke.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 27-37. – doi: 10.5853/jos.2013.15.1.27.
- The Role of Biomarkers in Atherothrombotic Stroke-A Systematic Review / S. Andone [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 9032. – doi: 10.3390/ijms22169032.
- Comprehensive Investigation of Circulating Biomarkers and Their Causal Role in Atherosclerosis-Related Risk Factors and Clinical Events / D. Zanetti [et al.] // *Circ Genom Precis Med.* – 2020. – Vol. 13, № 6. – P. e002996. – doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002996.
- Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study / N. S. Rost [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32, № 11. – P. 2575-2579. – doi: 10.1161/hs1101.098151.
- C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9709. – P. 132-140. – doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
- Hs-CRP in stroke: A meta-analysis / Y. Zhou [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* – 2016. – Vol. 453. – P. 21-27. – doi: 10.1016/j.cca.2015.11.027.
- C-reactive protein and ischemic stroke risk in general population: A dose-response meta-analysis of prospective studies / T. Xu, K. Ke // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 190. – P. 264-267. – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.176.
- Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies / X. Yang [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 1149-1158. – doi: 10.1038/s41371-021-00546-z.
- Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / J. Danesh [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, № 14. – P. 1799-1809. – doi: 10.1001/jama.294.14.1799.
- Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses / T. C. van Holten [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e62080. – doi: 10.1371/journal.pone.0062080.
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / М. Г. Бубнова [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7-122. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. – edn: XSLTTF.
- 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. Greenland [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 25. – P. 50-103. – doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001.
- Genetically Determined Levels of Circulating Cytokines and Risk of Stroke / M. K. Georgakis [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, № 2. – P. 256-268. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035905.
- Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17180 Individuals / M. K. Georgakis [et al.] // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 125, № 8. – P. 773-782. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315380.
- Circulating Interleukin-6 Levels and Incident Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies / A. Papadopoulos [et al.] // *Neurology.* – 2022. – Vol. 98, № 10. – P. 1002-1012. – doi: 10.1212/WNL.00000000000013274.

24. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study / X. Jia [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 23. – P. 2642-2653. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
25. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants / P. Willeit [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2017. – Vol. 70, № 5. – P. 558-568. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.062.
26. Association between High-Sensitivity Cardiac Troponin and Risk of Stroke in 96 702 Individuals: A Meta-Analysis / L. H. Broersen [et al.] // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51, № 4. – P. 1085-1093. – doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028323.
27. Multiple biomarkers and risk of clinical and subclinical vascular brain injury: the Framingham Offspring Study / A. Pikula [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 17. – P. 2100-2107. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.989145.
28. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis / P. Willeit [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2016. – Vol. 4, № 10. – P. 840-849. – doi: 10.1016/S2213-8587(16)30196-6.
29. NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and the Risk of Stroke / A. Di Castelnuovo [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50, № 3. – P. 610-617. – doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023218.
30. Sex-Specific Added Value of Cardiac Biomarkers for 10-Year Cardiovascular Risk Prediction / F. Zhu [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2022. – Vol. 29, № 11. – P. 1559-1567. – doi: 10.1093/eurjpc/zwac091.
31. Circulating N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide Levels in Relation to Ischemic Stroke and Its Subtypes: A Mendelian Randomization Study / M. Li [et al.] // *Front Genet*. – 2022. – Vol. 13. – P. 795479. – doi: 10.3389/fgene.2022.795479.
32. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / Y. Yang [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 2. – doi: 10.1186/s12933-022-01732-0.
33. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study / M. J. O'Donnell [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10046. – P. 761-775. – doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
34. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study / H. Dong [et al.] // *Metabolic Brain Dis*. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 1319-1330. – doi: 10.1007/s11011-015-9732-7.
35. Apolipoproteins as predictors of ischaemic stroke in patients with a previous transient ischaemic attack / M. Bhatia [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2006. – Vol. 21, № 5-6. – P. 323-328. – doi: 10.1159/000091537.
36. Robinson, J. G. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials / J. G. Robinson, S. Wang, T. A. Jacobson // *Am J Cardiol*. – 2012. – Vol. 110, № 10. – P. 1468-1476. – doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.007.
37. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality / S. Erqou [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302, № 4. – P. 412-423. – doi: 10.1001/jama.2009.1063.
38. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis / P. Kumar [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 15660. – doi: 10.1038/s41598-021-95141-0.
39. Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases / A. De Stefano [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2019. – Vol. 33. – P. 1-4. – doi: 10.1177/2058738419827154.
40. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Mass as Independent Risk Factor of Stroke: A Meta-Analysis / G. Hu [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 8642784. – doi: 10.1155/2019/8642784.
41. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients with Stable Coronary Heart Disease / L. Wallentin [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. e003407. – doi: 10.1161/JAHA.116.003407.
42. Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis / N. N. Rabelo [et al.] // *PloS one*. – 2022. – Vol. 17, № 10. – P. e0276087. – doi: 10.1371/journal.pone.0276087.
43. Holmen, M. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis / M. Holmen, A. M. Hvas, J. F. H. Arendt // *TH Open*. – 2021. – Vol. 5, № 3. – P. 420-437. – doi: 10.1055/s-0041-1735978.
44. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events / A. J. Marti-Carvajal [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 8, № 8. – P. CD006612. – doi: 10.1002/14651858.
45. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis / H. Miyazaki [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, № 9. – P. 1141-1146. – doi: 10.1161/01.cir.99.9.1141.
46. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study / A. Pikula [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 9. – P. 2959-2964. – doi: 10.1161/STROKEAHA.109.557116.
47. A systematic review of the correlation between serum asymmetric dimethylarginine, carotid atherosclerosis and ischaemic stroke / Z. Qin [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2021. – Vol. 51, № 8. – P. e13558. – doi: 10.1111/eci.13558.
48. Sex-Specific Relationship Between Serum Uric Acid and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies / C. Zhong [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. e005042. – doi: 10.1161/JAHA.116.005042.
49. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Evidence From Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials / D. Gill [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, № 2. – P. 383-392. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16547.
50. Qiao, T. The Relationship Between Elevated Serum Uric Acid and Risk of Stroke in Adult: An Updated and Dose-Response Meta-Analysis / T. Qiao, H. Wu, W. Peng // *Front Neurol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 674398. – doi: 10.3389/fneur.2021.674398.

### References

1. 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 Neurol*. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018;3:1-10. doi: 10.1155/2018/3238165.

3. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337(8756):1521-1526. doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-o.
4. Smychek VB, Vasilchenko NI. Disability caused by stroke in the republic of Belarus. *Healthcare*. 2018;5:11-17. edn: XTGZBB. (Russian).
5. Zubareva MYu, Susekov AV. The program of lowering of residual risk (the Residual Risk Reduction Initiative). Part I. Factors of residual risk. *Kardiologiya*. 2010;50(8):76-83. edn: MYNPCF. (Russian).
6. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:88. doi: 10.3389/fcvm.2020.00088.
7. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
8. Whiteley W, Tian Y, Jickling GC. Blood Biomarkers in stroke: research and clinical practice. *Int J Stroke*. 2012;7(5):435-439. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00784.x.
9. Kim SJ, Moon GJ, Bang OY. Biomarkers for stroke. *J Stroke*. 2013;15(1):27-37. doi: 10.5853/jos.2013.15.1.27.
10. Andone S, Bajko Z, Motaitanu A, Mosora O, Balasa R. The Role of Biomarkers in Atherothrombotic Stroke-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):9032. doi: 10.3390/ijms22169032.
11. Zanetti D, Gustafsson S, Assimes TL, Ingelsson E. Comprehensive Investigation of Circulating Biomarkers and Their Causal Role in Atherosclerosis-Related Risk Factors and Clinical Events. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(6):e002996. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002996.
12. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32(11):2575-2579. doi: 10.1161/hs1101.098151.
13. Kaptoge S, Angelantonio ED, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
14. Zhou Y, Han W, Gong D, Man C, Fan Y. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2016;453:21-27. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.027.
15. Xu T, Ke K. C-reactive protein and ischemic stroke risk in general population: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2015;190:264-267. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.176.
16. Yang X, Zhang D, Zhao Y, Liu D, Li Q, Guo C, Tian G, Han M, Qie R, Huang S, Zhou Q, Zhao Y, Feng Y, Wu X, Zhang Y, Li Y, Wu Y, Cheng C, Hu D, Sun L. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2021;35(12):1149-1158. doi: 10.1038/s41371-021-00546-z.
17. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M, Goldbourt U, Willeit J, Kiechl S, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Elwood PC, Cushman M, Psaty BM, Tracy RP, Tybjaerg-Hansen A, Haverkate F, de Maat MPM, Fowkes FGR, Lee AJ, Smith FB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(14):1799-1809. doi: 10.1001/jama.294.14.1799.
18. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, Prins MWJ, Roest M. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One*. 2013;8(4):e62080. doi: 10.1371/journal.pone.0062080.
19. Bojcov SA, Pogoseva NV, Bubnova MG, Drapkina OM, GavriloVA NE, Eganjan RA, Kalinina AM, Karamnova NS, Kobalava ZhD, Koncevaja AV, Kuharchuk VV, Lukjanov MM, Maslennikova GJa, MarceVich SJu, Metelskaja VA, Meshkov AN, Oganov RG, Popovich MV, Sokolova OJu, Suhareva OJu, Tkacheva ON, Sha'nova SA, Shestakova MV, Jufereva JuM, Javelov IS. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. edn: XSLTTF. (Russian).
20. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SCJ, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):50-103. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001.
21. Georgakis MK, Gill D, Rannikmäe K, Traylor M, Anderson CD, Lee JM, Kamatani Y, Hopewell JC, Worrall BB, Bernhagen J, Sudlow CLM, Malik R, Dichgans M. Genetically Determined Levels of Circulating Cytokines and Risk of Stroke. *Circulation*. 2019;139(2):256-268. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035905.
22. Georgakis MK, Malik R, Björkbacka H, Pana TA, Demissie S, Ayers C, Elhadad MA, Fornage M, Beiser AS, Benjamin EJ, Boekholdt SM, Engström G, Herder C, Hoogeveen RC, Koenig W, Melander O, Orho-Melander M, Schiopu A, Söderholm M, Wareham N, Ballantyne CM, Peters A, Seshadri S, Myint PK, Nilsson J, et al. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17 180 Individuals. *Circ Res*. 2019;125(8):773-782. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315380.
23. Papadopoulos A, Palaiopoulos K, Björkbacka H, Peters A, de Lemos JA, Seshadri S, Dichgans M, Georgakis MK. Circulating Interleukin-6 Levels and Incident Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Neurology*. 2022;98(10):1002-1012. doi: 10.1212/WNL.0000000000013274.
24. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, Heiss G, Couper DJ, Solomon SD, Boerwinkle E, Shah A, Selvin E, de Lemos JA, Ballantyne CM. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019;139(23):2642-2653. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
25. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Angelantonio ED, Sattar N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052



- Participants. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):558-568. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.062.
26. Broersen LHA, Stengl H, Nolte CH, Westermann D, Endres M, Siegerink B, Scheitz JF. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin and Risk of Stroke in 96 702 Individuals: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(4):1085-1093. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028323.
  27. Pikula A, Beiser AS, DeCarli C, Himali JJ, Debette S, Au R, Selhub J, Toffler GH, Wang TJ, Meigs JB, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA, Vasani RS, Seshadri S. Multiple biomarkers and risk of clinical and subclinical vascular brain injury: the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2012;125(17):2100-2107. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.989145.
  28. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth A, Chowdhury R, Spackman S, Pennells L, Gao P, Burgess S, Freitag D, Sweeting M, Wood A, Cook N, Judd S, Trompet S, Nambi V, Olsen M, Everett B, Kee F, Ärnlöv J, Salomaa V, Levy D, Kauhanen J, Laukkanen J, Kavousi M, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(10):840-849. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30196-6.
  29. Castelnovo AD, Veronesi G, Costanzo S, Zeller T, Schnabel RB, de Curtis A, Salomaa V, Borchini R, Ferrario M, Giampaoli S, Kee F, Söderberg S, Niiranen T, Kuulasmaa K, de Gaetano G, Donati MB, Blankenberg S, Iacoviello L. NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and the Risk of Stroke. *Stroke*. 2019;50(3):610-617. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023218.
  30. Zhu F, Arshi B, Leening MJG, Aribas E, Ikram MA, Boersma E, Ikram MK, Kavousi M. Sex-Specific Added Value of Cardiac Biomarkers for 10-Year Cardiovascular Risk Prediction. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(11):1559-1567. doi: 10.1093/eurjpc/zwac091.
  31. Li M, Xu Y, Wu J, Wu C, Li A, Ji X. Circulating N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide Levels in Relation to Ischemic Stroke and Its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet*. 2022;13:795479. doi: 10.3389/fgene.2022.795479.
  32. Yang Y, Huang X, Wang Y, Leng L, Xu J, Feng L, Jiang S, Wang J, Yang Y, Pan G, Jiang B, Wang Y, Chen L. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):2. doi: 10.1186/s12933-022-01732-0.
  33. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
  34. Dong H, Chen W, Wang X, Pi F, Wu Y, Pang S, Xie Y, Xia F, Zhang Q. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metabolic Brain Dis*. 2015;30(6):1319-1330. doi: 10.1007/s11011-015-9732-7.
  35. Bhatia M, Howard SC, Clark TG, Neale R, Qizilbash N, Murphy MFG, Rothwell PM. Apolipoproteins as predictors of ischaemic stroke in patients with a previous transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5-6):323-328. doi: 10.1159/000091537.
  36. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1468-1476. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.007.
  37. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Björnsson E, Norddahl GL, Jonasdóttir A, Jonasdóttir A, Eggertsson HP, Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, Indridason OS, Palsson R, Jonasson F, Jonsdóttir I, Eyjolfsson GI, Sigurdardóttir O, Olafsson I, Danielsen R, Matthiasson SE, Kristmundsdóttir S, Halldorsson BV, Hreidarsson AB, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412-423. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
  38. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, Nath M. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15660. doi: 10.1038/s41598-021-95141-0.
  39. De Stefano A, Mannucci L, Tamburi F, Cardillo C, Schinzari F, Rovella V, Nisticò S, Bennardo L, Daniele ND, Tesaro M. Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:1-4. doi: 10.1177/2058738419827154.
  40. Hu G, Liu D, Tong H, Huang W, Hu Y, Huang Y. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Mass as Independent Risk Factor of Stroke: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8642784. doi: 10.1155/2019/8642784.
  41. Wallentin L, Held C, Armstrong PW, Cannon CP, Davies RY, Granger CB, Hagström E, Harrington RA, Hochman JS, Koenig W, Krug-Gourley S, Siegbahn A, Tarka E, Steg PG, Stewart RAH, Weiss R, Östlund O. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):e003407. doi: 10.1161/JAHA.116.003407.
  42. Rabelo NN, Telles JPM, Pipek LZ, Nascimento RFV, de Gusmão RC, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2022;17(10):e0276087. doi: 10.1371/journal.pone.0276087.
  43. Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2021;5(3):420-437. doi: 10.1055/s-0041-1735978.
  44. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD006612. doi: 10.1002/14651858.
  45. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99(9):1141-1146. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1141.
  46. Pikula A, Böger RH, Beiser AS, Maas R, DeCarli C, Schwedhelm E, Himali JJ, Schulze F, Au R, Kelly-Hayes M, Kase CS, Vasani RS, Wolf PA, Seshadri S. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study. *Stroke*. 2009;40(9):2959-2964. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.557116.
  47. Qin Z, Tang L, Huang Q, Chen Y, Zhong W, Tang X. A systematic review of the correlation between serum

- asymmetric dimethylarginine, carotid atherosclerosis and ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(8):e13558. doi: 10.1111/eci.13558.
48. Zhong C, Zhong X, Xu T, Xu T, Zhang Y. Sex-Specific Relationship Between Serum Uric Acid and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e005042. doi: 10.1161/JAHA.116.005042.
49. Gill D, Cameron AC, Burgess S, Li X, Doherty DJ, Karhunen V, Abdul-Rahim AH, Taylor-Rowan M, Zuber V, Tsao PS, Klarin D, Evangelou E, Elliott P, Damrauer SM, Quinn TJ, Dehghan A, Theodoratou E, Dawson J, Tzoulaki I. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Evidence From Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension.* 2021;77(2):383-392. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16547.
50. Qiao T, Wu H, Peng W. The Relationship Between Elevated Serum Uric Acid and Risk of Stroke in Adult: An Updated and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:674398. doi: 10.3389/fneur.2021.674398.

## BLOOD BIOMARKERS AS PREDICTORS OF ISCHEMIC STROKE: A NEW LOOK AT KNOWN MOLECULES

L. V. Yakubova, A. M. Molostova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Abstract.* The number of strokes and deaths from stroke is increasing every year in the world, with ischemic stroke (IS) accounting for about 80% of cases.

The purpose of this review is to analyze the results of studies evaluating the significance of measuring various biomarkers in predicting the risk of developing IS.

To date, studies are actively exploring the prospects of a number of inflammatory (C-reactive protein, fibrinogen, pro-inflammatory cytokines, etc.), hemodynamic, cardiac, and metabolic biomarkers that can be used to improve the accuracy of IS risk stratification.

Currently, it is difficult to isolate the screening biomarker that is the most diagnostically significant for assessing the risk of stroke. Thus, according to a number of studies and meta-analyses, highly sensitive C-reactive protein is a diagnostically significant biomarker of IS.

The role of highly sensitive troponin I and natriuretic peptide in diagnosing the risk of IS requires further study. Evaluation of triglyceride-glucose index, apolipoprotein B, apolipoprotein A1, asymmetric dimethylarginine, uric acid seems promising. However, their possible role in the reclassification of asymptomatic patients in addition to the existing scales based on traditional risk factors remains to be elucidated.

**Keywords:** ischemic stroke, biomarker, highly sensitive C-reactive protein, fibrinogen, interleukins, troponin, natriuretic peptide, triglyceride-glucose index, ApoB, ApoA1, asymmetric dimethylarginine, uric acid, homocysteine.

**For citation:** Yakubova LV, Molostova AM. Blood biomarkers as predictors of ischemic stroke: a new look at known molecules. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(4):342-351. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-342-351>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Об авторах / About the authors**

Якубова Людмила Валерьевна / Yakubova Ludmila, e-mail: yankovliuda@yandex.by, ORCID: 0000-0001-7632-9695

Молостова Александра Михайловна / Molostova Alexandra, e-mail: krasa-ms@mail.ru, ORCID: 0009-0001-0466-3739

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 05.05.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 06.07.2023