ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

УДК: 616.831-005.1-005.4-036.11:616.133-004.6-078

# МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-9 ПРИ КАРОТИДНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

***Дубенко О.Є., Калашникова Н.М.***

*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна*

**Актуальність.** Атеросклероз є хронічним запальним захворюванням судинної стінки. Діагностична роль матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) при ішемічному інсульті у пацієнтів із каротидним атеросклерозом недостатньо з'ясована.

**Мета.** Визначити рівень матриксної металопротеїнази-9 в сироватці крові та порівняти його у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та стенозуючим і нестенозуючим атеросклерозом екстракраніальних сонних артерій.

**Матеріали та методи.** Обстежено 100 пацієнтів з ішемічним інсультом на тлі атеросклерозу сонних артерій, яких розподілили на 2 групи залежно від ступеня стенозування: 50 пацієнтів зі ступенем каротидного стенозу >50 % просвіту та 50 – зі стенозом <50 %. Контрольну групу склали 20 клінічно здорових осіб. Проведено оцінку тяжкості інсульту, ультразвукове дослідження сонних артерій, визначення рівня холестерину та його фракцій, тригліцеридів, високочутливого С-реактивного білка, ММП-9 у сироватці крові імуноферментним методом. Статистичний аналіз виконано з використанням параметричних та непараметричних методів, а також програми Statistica 8.0 (Statsoft, США) за критичного p-рівня 0,05. Дослідження виконано вмежах дисертаційної роботи другого автора.

**Етика дослідження.** Дослідження було проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009, висновку Комісії з біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти № 1 від 18.02.2020. Усі пацієнти підписали інформовану згоду.

**Результати.** У групі зі стенозуючим каротидним атеросклерозом медіана загального холестерину була вищою на 6,6 %, ліпопротеїнів низької щільності – на 13,6 %, рівень ліпопротеїнів високої щільності – нижчим на 10,8 % порівняно з нестенозуючим. Медіана високочутливого С-реактивного білка у групі зі стенозуючим атеросклерозом становила 6,75 [4,25; 6,97] нг/мл проти 5,00 [4,93; 5,06] нг/мл у групі нестенозуючого, що відображало на 35,1 % вищий рівень системного запалення. Рівень ММП-9 статистично значуще підвищувався в обстежених пацієнтів порівняно з клінічно здоровими особами ([51,49±17,69] нг/мл), а також суттєво відрізнявся залежно від ступеня стенозування: [116,31±20,93] нг/мл при стенозуючому та [92,64±21,42] нг/мл при нестенозуючому атеросклерозі.

**Висновки.** Наявність стенозуючого атеросклерозу екстракраніальних артерій асоціювалася з більш вираженою дисліпідемією та вищим рівнем лабораторного запалення. ММП-9 є інформативним лабораторним показником, що відображає активність атеросклеротичного процесу при ішемічному інсульті.

***Ключові слова:*** *неврологія, стенозуючий атеросклероз сонних артерій, біомаркери запалення, С-реактивний білок, матриксна металопротеїназа 9.*

Відповідальний автор: Калашникова Н.М.
✉ 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: dr.nataliyakalashnikova@gmail.com

Corresponding author: Kalashnykova N.M.
✉ 4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine.
E-mail: dr.nataliyakalashnikova@gmail.com

© Дубенко О.Є., Калашникова Н.М., 2026

CC BY-NC-SA

© Dubenko O.Y., Kalashnykova N.M., 2026

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

**Цитуйте українською:** Дубенко ОЄ, Калашникова НМ.
Матриксна металопротеїназа-9 при каротидному атеросклерозі
у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.
Медицина сьогодні і завтра. 2026;95(1):57-65.
https://doi.org/10.35339/msz.2026.95.1.duk

**Cite in English:** Dubenko OY, Kalashnykova NM.
Matrix metalloproteinase 9 in carotid atherosclerosis
in patients with acute ischemic stroke.
Medicine Today and Tomorrow. 2026;95(1):57-65.
https://doi.org/10.35339/msz.2026.95.1.duk [In Ukrainian].

**Вступ**

Ішемічний інсульт за етіологічними факторами та патогенетичними механізмами є гетерогенним станом і атеросклероз великих артерій головного мозку є причиною близько 20 % випадків [1]. Вважається доведеним факт, що атеросклероз супроводжується хронічним запальним процесом у судинній стінці, що, зокрема, підтверджується підвищенням специфічних прозапальних біомаркерів у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин [2; 3]. Матриксні металопротеїнази (ММП) є класом протеаз, які залучені до деградації позаклітинного матриксу, що призводить до процесу дестабілізації та ерозії атеросклеротичних бляшок [4]. Підвищення вмісту ММП-9 у крові спостерігалося у пацієнтів з активними каротидними бляшками та у симптомних пацієнтів, яким проводили каротидну ендартеректомію [5].

Ризики прогресування атеросклеротичного ураження судин вивчені недостатньо. Таким чином, пошук достовірних біомаркерів активності та прогресування атеросклеротичного ураження мозкових артерій, у тому числі для встановлення його ролі у розвитку гострих порушень мозкового кровообігу за нестенозуючого екстракраніального атеросклерозу, є актуальним науковим завданням.

**Метою** дослідження було визначення рівня матриксної металопротеїнази-9 у сироватці крові та порівняння його у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та стенозуючим і нестенозуючим атеросклерозом екстракраніальних сонних артерій.

**Матеріали та методи**

До основної клінічної групи обстежених пацієнтів послідовно включено 100 пацієнтів із верифікованим нелакунарним ішемічним інсультом на тлі атеросклеротичного ураження екстракраніальних сонних артерій. Залежно від ступеня каротидного стенозу пацієнтів розподілено на дві порівнювані групи: перша група – 50 пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом екстракраніальних сонних артерій (чоловіки/жінки – 31/19, середній вік – [67,8±8,7] року); друга група – 50 пацієнтів із нестенозуючим атеросклерозом екстракраніальних артерій із рівнем стенозу менше 50 % (чоловіки/жінки – 29/21, середній вік – [63,9±9,4] року). Для референтного зіставлення лабораторних показників сформовано контрольну групу з 20 клінічно здорових осіб (чоловіки/жінки – 11/9, середній вік [60,8±7,9] років). Критеріями включення до клінічної частини дослідження були: наявність нелакунарного ішемічного інсульту, підтвердженого клінічно та методами нейровізуалізації; виявлення іпсилатерального атеросклеротичного ураження екстракраніальних артерій у вигляді гемодинамічно значущого стенозуючого або нестенозуючого процесу; відсутність фібриляції передсердь та інших потенційних джерел кардіогенної емболії (гострого інфаркту міокарда, ревматичних та вроджених вад серця, протезованих серцевих клапанів, тяжкої серцевої недостатності тощо); відсутність тяжких соматичних захворювань (ниркової чи печінкової недостатності, ревматичних захворювань суглобів тощо); готовність пацієнта або його законного представника надати письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Ступінь тяжкості інсульту на момент включення до дослідження оцінювали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала оцінки тяжкості інсульту Національних (США) інститутів охорони здоров'я). Стан екстракраніальних

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

артерій оцінювали за допомогою дуплексного ультразвукового сканування з В-режимом, кольоровим допплерівським картуванням і спектральною допплерографією. Досліджували загальні сонні, внутрішні сонні та хребтові артерії з обох боків. Визначали товщину комплексу інтима-медіа, наявність атеросклеротичних бляшок, їхню локалізацію, поверхню, ехоструктуру, ступінь стенозування просвіту, а також гемодинамічні показники. Ступінь каротидного стенозу інтерпретували відповідно до сучасних клінічних підходів до стратифікації уражень екстракраніальних артерій; окремо виділяли стенозуючий і нестенозуючий фенотипи атеросклерозу. У межах ультразвукового дослідження особливу увагу приділяли ознакам нестабільності бляшки: гіпоехогенності, нерівності або виразкуванню поверхні, гетерогенності структури та поєднанню морфологічних ознак із гемодинамічними змінами.

Біохімічне дослідження виконували у сироватці венозної крові, отриманої натще у ранкові години. Після забору крові зразки піддавали стандартизованій преаналітичній обробці з подальшим відокремленням сироватки та її дослідженням на лабораторному аналізаторі «Labline-90» із використанням сертифікованих комерційних тест-систем. Фотометричним методом визначали вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів. Концентрацію холестерину ліпопротеїнів низької щільності розраховували за формулою Фрідвальда:

ЛПНЩ = ЗХ – ЛПВЩ – ТГ / 2,2 (1),

де: ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності;

ЗХ – загальний холестерин;

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності;

ТГ – тригліцериди.

Концентрацію холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності – за формулою:

ЛПДНЩ = ТГ / 2,2 (2),

де: ЛПДНЩ –ліпопротеїни дуже низької щільності;

ТГ – тригліцериди;

що є коректним для значень тригліцеридів <4,5 ммоль/л.

Коефіцієнт атерогенності визначали як відношення:

(ЗХ – ЛПВЩ) / ЛПВЩ (3),

де: ЗХ – загальний холестерин;

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

Визначали рівень високочутливого С-реактивного білка (СРБ) як інтегрального маркера системного запалення у сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом на аналізаторі "Labline-90" (Labline, Австрія) з використанням комерційної тест-системи імуноферментного аналізу ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) виробництва фірми Elabscience (Китай). Концентрацію ММП 9 у сироватці крові визначали імуноферментним методом ELISA за принципом сендвіч-аналізу з використанням комерційних наборів для кількісного визначення людських антигенів. Для кожного аналізу будували калібрувальні криві за стандартними розчинами виробника; оптичну щільність реєстрували при довжині хвилі 450 нм із референсним фільтром [620÷630] нм. Дослідні зразки вносили до планшета щонайменше у дублетах, а кінцеві концентрації розраховували за калібрувальною залежністю та виражали у нг/мл. Такий підхід забезпечував аналітичну чутливість, необхідну для виявлення помірних міжгрупових відмінностей циркулюючих маркерів тромбозапальної активації та деградації позаклітинного матриксу.

Статистичну обробку результатів проводили після перевірки масиву даних на пропуски, викиди та коректність розподілу ознак. Для кількісних показників обчислювали середнє арифметичне та стандартне відхилення за нормального розподілу або медіану і міжквартильний інтервал за його відхилення від нормальності; для категоріальних змінних визначали абсолютні й відносні частоти. Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро–Вілка, однорідність дисперсій – за критерієм Левена. При порівнянні двох незалежних груп використовували критерій Стьюдента або критерій Манна–Вітні, трьох і більше груп – однофакторний дисперсійний аналіз або критерій Краскела–Волліса з відповідними

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

*post hoc*-порівняннями. Для аналізу категоріальних ознак застосовували критерій хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера. Силу і напрямок зв'язків між показниками оцінювали за коефіцієнтами кореляції Пірсона або Спірмена. Для серії лабораторних попарних зіставлень після поправки Бонферроні коригований критичний рівень становив p<0,0071. Кореляційний аналіз розглядали як пошуковий; його результати інтерпретували з урахуванням множинності порівнянь. Ведення банку даних, попередню обробку змінних, розрахунок похідних показників і візуалізацію первинних результатів виконували в Excel 365 (Microsoft, США). Поглиблений статистичний аналіз здійснювали із застосуванням Statistica 8.0 (StatSoft, США) та додатковою верифікацією ключових розрахунків у табличному середовищі.

**Етика дослідження**

Дослідження було проведено згідно з етичними вимогами, принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964–2024), Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), наказом Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 та повністю виключало обмеження інтересів пацієнта та завдання шкоди його здоров'ю (висновок Комісії з біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти № 1 від 21.01.2021). Пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

**Результати**

Оцінювання за стандартизованими клінічними шкалами підтвердило, що при стенозуючому атеросклерозі інсульт перебігав тяжче і супроводжувався більш суттєвим обмеженням повсякденної активності. Медіана оцінки за шкалою NIHSS у групі стенозуючого атеросклерозу становила 12 [9; 15] балів, тоді як у групі нестенозуючого атеросклерозу – 8 [6; 10] балів (p<0,001). Отже, у пацієнтів із гемодинамічно значущим ураженням екстракраніальних артерій гострий неврологічний дефіцит був не лише частішим, але й суттєво глибшим за вираженістю. Це ж підтверджувалося і категоризованим аналізом: частка осіб з NIHSS ≥10 балів у стенозуючій групі досягала 66,0 %, тоді як у нестенозуючій – 32,0 % (p=0,001).

У пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом екстракраніальних артерій реєструвалися більш несприятливі значення практично всіх доступних метаболічних показників. Ключові міжгрупові відмінності стосувалися саме атерогенних параметрів ліпідного обміну та лабораторних індикаторів системного запалення (*табл. 1*). Так, медіана високочутливого С-реактивного білка у стенозуючій групі становила 6,75 [4,25; 6,97] нг/мл проти 5,00 [4,93; 5,06] нг/мл у групі нестенозуючого атеросклерозу, що відображало приблизно на 35,1 % вищий рівень лабораторних ознак системного запалення. З позицій патогенезу це вказує на більшу інтенсивність хронічного прозапального компонента атерогенезу у пацієнтів зі стенозуючим ураженням.

*Таблиця 1. Порівняльна характеристика лабораторно-метаболічних факторів ризику у пацієнтів зі стенозуючим та нестенозуючим атеросклерозом екстракраніальних артерій*

| Показник | Стенозуючий атеросклероз (n=50) | Нестенозуючий атеросклероз (n=50) | p | Різниця між групами, % |
|---|---|---|---|---|
| Високочутливий С-реактивний білок, нг/мл | 6,75 [4,25; 6,97] | 5,00 [4,93; 5,06] | 0,002 | +35,1 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 6,03 [5,62; 6,35] | 5,65 [5,19; 6,02] | 0,002 | +6,6 |
| Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л | 0,95 [0,86; 1,02] | 1,06 [1,02; 1,15] | <0,001 | −10,8 |
| Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л | 4,29 [3,86; 4,67] | 3,78 [3,26; 4,20] | <0,001 | +13,6 |

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

| Показник | Стенозуючий атеросклероз (n=50) | Нестенозуючий атеросклероз (n=50) | p | Різниця між групами, % |
|---|---|---|---|---|
| Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,86±0,22 | 0,76±0,20 | 0,019 | +13,2 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,90±0,49 | 1,68±0,43 | 0,019 | +13,2 |
| Коефіцієнт атерогенності, од. | 5,39 [4,67; 6,41] | 4,28 [3,71; 4,95] | <0,001 | +26,2 |

*Примітки: для показників із ненормальним розподілом дані подано як медіана [Q1; Q3], для показників із близьким до нормального розподілом – як M±SD;*
*p – рівень значущості міжгрупових відмінностей;*
*критичний рівень після поправки Бонферроні для цієї серії зіставлень становив p<0,0071;*
*ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності;*
*ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності;*
*ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності.*

Аналогічну спрямованість виявлено для показників ліпідограми. У групі стенозуючого каротидного атеросклерозу медіана загального холестерину була вищою на 6,6 %, ЛПНЩ – на 13,6 %, тоді як рівень антиатерогенної фракції ЛПВЩ був нижчим на 10,8 %. Коефіцієнт атерогенності, який інтегрально відображає співвідношення проатерогенних та антиатерогенних ліпопротеїнових фракцій, у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом перевищував відповідний показник у хворих з нестенозуючим варіантом на 26,2 %. Тригліцериди та холестерин ЛПДНЩ були вищими у групі стенозуючого атеросклерозу за номінальним рівнем p=0,019, однак після поправки Бонферроні ці відмінності не досягали встановленого коригованого критерію статистичної значущості p<0,0071; тому їх інтерпретували як описову односпрямовану тенденцію. Отже, вже на рівні базового лабораторного профілю група стенозуючого атеросклерозу характеризувалася суттєво вищим сумарним атерогенним навантаженням.

Аналіз концентрації ММП-9 у сироватці крові засвідчив наявність міжгрупового градієнта, який відповідав тяжчому атеросклеротичному фенотипу. Для кількісної оцінки лабораторного профілю додатково, окрім двох основних клінічних груп, було використано контрольну групу практично здорових осіб. Розподіл показника ММП-9 у всіх трьох групах не відрізнявся від нормального (критерій Шапіро–Вілка: p=0,815 у групі контролю; p=0,188 у групі нестенозуючого атеросклерозу; p=0,354 у групі стенозуючого атеросклерозу), а дисперсії були статистично однорідними (критерій Левена: p=0,680). Це дозволило коректно застосувати однофакторний дисперсійний аналіз для первинного міжгрупового зіставлення (*табл. 2*).

*Таблиця 2. Рівень ММП-9 у сироватці крові в обстежених групах*

| Група | n | ММП-9, M±SD, нг/мл | Медіана [Q1; Q3], нг/мл | Мін.–макс., нг/мл | 95 % ДІ для середнього, нг/мл |
|---|---|---|---|---|---|
| Здорові особи (контроль) | 20 | 51,49±17,69 | 49,25 [41,06; 65,63] | 21,82–82,68 | 43,21–59,77 |
| Ішемічний інсульт на тлі нестенозуючого атеросклерозу (<50 %) | 50 | 92,64±21,42 | 91,68 [80,90; 106,17] | 53,78–130,69 | 86,56–98,73 |
| Ішемічний інсульт на тлі стенозуючого атеросклерозу (>50 %) | 50 | 116,31±20,93 | 117,13 [98,96; 131,91] | 78,64–156,72 | 110,36–122,26 |

*Примітки: ММП-9 – матриксна металопротеїназа-9;*
*M±SD – середнє арифметичне та стандартне відхилення;*
*ДІ – довірчий інтервал.*

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Для ММП-9 однофакторний дисперсійний аналіз засвідчив статистично значущі глобальні відмінності між трьома групами: $F(2;117)=71,28$; $p<0,001$; $\eta^2=0,549$. Подальші *post hoc*-порівняння з поправкою Бонферроні підтвердили вищий рівень ММП-9 у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом порівняно з нестенозуючим, а також підвищення ММП-9 в обох клінічних групах порівняно з контролем.

Зростання концентрації ММП-9 супроводжувалося як більш тяжким первинним неврологічним дефіцитом, так і гіршим функціональним результатом. Рівень ММП-9 демонстрував прямі зв'язки з клінічною тяжкістю: $\rho=0,621$ з NIHSS, але не досягав статистичної значущості ($p=0,052$).

У пошуковому кореляційному аналізі виявлено номінальний зворотний зв'язок ММП-9 з ЛПВЩ ($\rho=-0,243$; $p=0,015$) та прямий зв'язок з коефіцієнтом атерогенності ($\rho=0,221$; $p=0,027$). З огляду на множинність кореляційних зіставлень ці результати слід розглядати як гіпотезоутворювальні та такі, що потребують підтвердження в дослідженнях із попередньо визначеним планом корекції на множинні порівняння.

**Обговорення результатів**

Атеросклеротичне ураження сонних артерій є однією з провідних причин транзиторних ішемічних атак та ішемічного інсульту. Атерогенний процес у сонних артеріях впливає на широкий спектр фізіологічних процесів, таких як запалення, функціонування ендотеліальних клітин, міграцію гладком'язових клітин та інших. Поточним золотим стандартом діагностики каротидного атеросклерозу є доплерографія, однак досі не визначено потужного, клінічно підтвердженого біомаркера в крові, здатного діагностувати пацієнтів із каротидним атеросклерозом та/або прогнозувати несприятливі наслідки. Запальні біомаркери (цитокіни та молекули адгезії), ліпідні маркери (окислені ліпопротеїни низької щільності) та протеолітичні ферменти, здатні руйнувати компоненти позаклітинного матриксу – є одними з ключових молекул, які ретельно досліджуються на предмет їхньої асоціативної ролі в нестабільності бляшки. Дослідження виявили різноманітний спектр змін білків, пов'язаних з вразливими бляшками сонної артерії, які охоплюють численні біологічні процеси, задіяні в патофізіології бляшок [6; 7]. Одним з ключових висновків є порушення регуляції білків, що беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу, таких як матриксні металопротеїнази та їхні тканинні інгібітори. ММП – це сімейство протеолітичних ферментів, здатних руйнувати різні компоненти позаклітинного матриксу, включаючи колаген, еластин та протеоглікани. Надмірна активність ММП пов'язана з дестабілізацією бляшки, що призводить до витончення фіброзної покривки та деградації колагену, робить бляшку більш схильною до розриву. Підвищення цього ферменту асоціюють із деградацією позаклітинного матриксу, вищою симптомністю каротидного ураження та більш несприятливим цереброваскулярним профілем, у тому числі за уражень із ознаками вразливості бляшки [8, 9].

У дослідженні Eldrup N. et al. (2006) [10] підвищений рівень матриксної металопротеїнази-9 у пацієнтів зі стенозом сонної артерії ≥50 % був пов'язаний із двократним ризиком іпсилатерального інсульту або серцево-судинної смерті. Поєднання підвищеного рівня ММП-9 та ехогенності бляшки було пов'язане з 4-кратним ризиком іпсилатерального інсульту або серцево-судинної смерті та 3-кратним ризиком іпсилатерального інсульту [10].

Отриманий нами лабораторний патерн добре узгоджується із сучасними уявленнями про ММП-9 як про ключовий протеолітичний медіатор дестабілізації атеросклеротичної бляшки. У цьому контексті виявлене в нашому дослідженні достовірне переважання концентрації ММП-9 у групі стенозуючого атеросклерозу над групою нестенозуючого атеросклерозу можна розглядати як непряме підтвердження більш інтенсивного протеолітичного компонента атерогенезу при гемодинамічно значущому ураженні. Разом з тим істотне підвищення ММП-9 у групі нестенозуючого атеросклерозу порівняно з контролем вказує на те, що навіть за стенозу менш ніж 50 %

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

сироватковий рівень цього маркера відображає біологічну активність атеросклеротичної бляшки, а не лише механічний ступінь звуження просвіту артерії. Таким чином, рівень ММП-9 у сироватці крові достовірно підвищувався в обох клінічних групах порівняно з контролем і досягав максимальних значень у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом екстракраніальних артерій. Сукупність отриманих результатів дозволяє розглядати ММП-9 як чутливий лабораторний маркер активності атеросклеротичного процесу та його протеолітичного компонента, причому інформативність цього показника простежується не лише за гемодинамічно значущого стенозу, а й при нестенозуючому ураженні. Це має важливе значення для подальшої діагностичної стратифікації ризику та формування прогностичних моделей прогресування екстракраніального атеросклерозу.

**Висновки**

1. Лабораторні показники у пацієнтів з ішемічним інсультом та каротидним атеросклерозом характеризувалися більш вираженим запально-атерогенним та дисліпідемічним профілем порівняно з контролем.

2. Наявність стенозуючого атеросклерозу екстракраніальних артерій асоціювалася з більш вираженою дисліпідемією та вищим рівнем лабораторного запалення. Найбільш інформативними міжгруповими показниками виявилися ЛПНЩ, ЛПВЩ, коефіцієнт атерогенності та СРБ.

3. Нестенозуючий атеросклероз також реалізувався на тлі суттєвого атерогенного навантаження, що підтверджує його клінічну значущість у пацієнтів з ішемічним інсультом.

4. Сироваткова концентрація ММП-9 статистично значуще підвищується у пацієнтів з ішемічним інсультом та каротидним атеросклерозом порівняно з клінічно здоровими особами, а також суттєво відрізняється залежно від ступеня стенозування сонних артерій.

5. Кореляційний зв'язок ММП-9 з тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS не досягав статистичної значущості: цей біомаркер відображає вираженість атеросклеротичного процесу та судинно-запального профілю, а не є індикатором клінічної тяжкості інсульту.

**Перспективи подальших досліджень**

Ідентифікація специфічних біомаркерів, пов'язаних із вразливими бляшками сонної артерії, має великі клінічні перспективи для стратифікації ризику, діагностичної тактики та цілеспрямованих терапевтичних втручань. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого використання ММП-9 як більш чутливого лабораторного індикатора несприятливого перебігу ішемічного інсульту на тлі екстракраніального каротидного атеросклерозу.

**Декларації**

Конфлікт інтересів відсутній.

Усі автори дали згоду на публікацію статті за умов ліцензії Creative Commons BY-NC-SA 4.0 International License та публічного договору з редакцією, на обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Автори рукопису заявляють, що в процесі проведення дослідження, підготовки та редагування цього рукопису вони використовували такі сервіси генеративного штучного інтелекту, як ChatGPT 5.5 Pro (OpenAI, США), Gemini Ultra 3.0 (Google, США) та DeepL 26.4 (DeepL GmbH, Німеччина) для перевірки граматики, орфографії та пунктуації; форматування цитат і списку літератури за вимогами журналу; покращення чіткості та читабельності вже написаного автором тексту без зміни його наукового змісту; переклад власного тексту тощо (у межах відповідної політики журналу https://msz.knmu.edu.ua/editorial-policies та згідно з положеннями Таксономії делегування генеративного штучного інтелекту GAIDeT, 2025) за повного контролю авторів.

**Фінансування та подяки**

Дослідження виконане в межах дисертації другого автора «Маркери атерогенезу у хворих на ішемічний інсульт зі стенозуючим та нестенозуючим атеросклерозом екстракраніальних церебральних артерій», (2020–2026 рр. виконання).

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

**Внесок авторів**

| Внесок / Автори | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Дубенко О.Є. | + | + | | | + | + |
| Калашникова Н.М. | | | + | + | + | + |

*Примітки:*
*A – концепція;*
*B – дизайн;*
*C – збір даних;*
*D – статистична обробка та інтерпретація даних;*
*E – написання або критичне редагування статті;*
*F – схвалення фінальної версії до публікації та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.*

**Література**

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Polygenic Risk Scores Augment Stroke Subtyping. Circulation. 2022;145(8):e153-639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052. PMID: 35078371.

2. Martinez E, Martorell J, Riambau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. J Vasc Surg. 2020;71(1):329-41. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.04.488. PMID: 31327598.

3. Yilmaz H, Turgul C, Yilmaz Y, Kelesoglu S, Tuncay A. Inflammatory Biomarkers and Carotid Atherosclerosis: The Predictive Role of the Neutrophil/Albumin Ratio. Medicina (Kaunas). 2025;61(8):1495. DOI: 10.3390/medicina61081495. PMID: 40870540.

4. Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Jones L, Bell PR, Thompson MM. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. Stroke. 2000;31(1):40-7. DOI: 10.1161/01.STR.31.1.40. PMID: 10625713.

5. Alvarez B, Ruiz C, Chacón P, Alvarez-Sabin J, Matas M. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. J Vasc Surg. 2004;40(3):469-75. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.06.023. PMID: 15337875.

6. Puig N, Camps-Renom P, Camacho M, Aguilera-Simón A, Jiménez-Altayó F, Fernández-León A, et al. Plasma sICAM-1 as a Biomarker of Carotid Plaque Inflammation in Patients with a Recent Ischemic Stroke. Transl Stroke Res. 2022;13(5):745-56. DOI: 10.1007/s12975-022-01002-x. PMID: 35237947.

7. Khan H, Shaikh F, Syed MH, Mamdani M, Saposnik G, Qadura M. Current Biomarkers for Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. Metabolites. 2023;13(8):919. DOI: 10.3390/metabo13080919. PMID: 37623863.

8. Miceli G, Basso MG, Pintus C, Pennacchio AR, Cocciola E, Cuffaro M, et al. Molecular Pathways of Vulnerable Carotid Plaques at Risk of Ischemic Stroke: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2024;25(8):4351. DOI: 10.3390/ijms25084351. PMID: 38673936.

9. Badacz R, Przewłocki T, Legutko J, Żmudka K, Kabłak-Ziembicka A. microRNAs Associated with Carotid Plaque Development and Vulnerability: The Clinician's Perspective. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(24):15645. DOI: 10.3390/ijms232415645. PMID: 36555285.

10. Eldrup N, Grønholdt ML, Sillesen H, Nordestgaard BG. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. Circulation. 2006;114(17):1847-54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593483. PMID: 17030690.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

***Dubenko O.Y., Kalashnykova N.M.***

**MATRIX METALLOPROTEINASE 9 IN CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE**

**Background.** Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the vascular wall. The diagnostic role of Matrix MetalloProteinase 9 (MMP 9) in ischemic stroke in patients with carotid atherosclerosis is not sufficiently understood.

**Aim.** To investigate the level of MMP 9 in serum in patients with acute ischemic stroke and stenotic and non-stenotic atherosclerosis of the extracranial carotid arteries.

**Materials and Methods.** A total of 100 patients with ischemic stroke on the background of carotid atherosclerosis were examined and divided into 2 groups depending on the degree of stenosis: 50 patients with carotid stenosis >50% of the lumen and 50 patients with stenosis <50%. The control group included 20 clinically healthy individuals. Stroke severity was assessed, carotid ultrasound was performed, and levels of total cholesterol and its fractions, triglycerides, high-sensitivity C-reactive protein, and MMP-9 in blood serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed using parametric and non-parametric methods, with Statistica 8.0 (Statsoft, USA) at a critical p-level of 0.05. The study was carried out as part of the second author's dissertation research.

**Research Ethics.** The study was conducted in compliance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964–2024), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No.690 of September 23, 2009, and the opinion of the Bioethics Commission of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education No.1 of February 18, 2020. All patients provided signed informed consent.

**Results.** In the group with stenosing carotid atherosclerosis, median total cholesterol was 6.6% higher, low-density lipoprotein cholesterol was 13.6% higher, and high-density lipoprotein cholesterol was 10.8% lower compared with the non-stenosing group. The median high-sensitivity C-reactive protein in the group with stenosing atherosclerosis was 6.75 [4.25; 6.97] ng/mL versus 5.00 [4.93; 5.06] ng/mL in the non-stenosing group, reflecting a 35.1% higher level of systemic inflammation. The level of MMP 9 was statistically significantly increased in the examined patients compared to clinically healthy individuals ([51.49±17.69] ng/ml), and also significantly differed depending on the degree of stenosis: [116.31±20.93] ng/ml in stenotic, [92.64±21.42] ng/ml in non-stenotic atherosclerosis.

**Conclusions.** The presence of stenotic atherosclerosis of extracranial arteries was associated with more pronounced dyslipidemia and a higher level of laboratory inflammation. MMP-9 is an informative laboratory indicator that reflects the activity of the atherosclerotic process in ischemic stroke.

***Keywords:*** *neurology, stenosing atherosclerosis of the carotid arteries, biomarkers of inflammation, C-reactive protein, matrix metalloproteinase 9.*

*Надійшла 18.12.2025*
*Прийнята до опублікування 29.03.2026*
*Опублікована 31.03.2026*

**Відомості про авторів**

*Дубенко Ольга Євгеніївна* – доктор медичних наук, професор, професор кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету, Україна.
Поштова адреса: 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: olgadubenko05@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4911-5613.

*Калашникова Наталія Михайлівна* – аспірант кафедри неврології та дитячої неврології Харківського національного медичного університету, Україна.
Поштова адреса: 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: dr.nataliyakalashnikova@gmail.com
ORCID: 0009-0002-2712-2457.