

УДК 577.1:616.831
DOI: <https://doi.org/10.17721/1728.2748.2025.101.34-38>

Тетяна ГАЛЕНОВА, канд. біол. наук, ст. дослідник
ORCID ID: 0000-0003-2973-2646
e-mail: galenovatanya@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Наталія РАКША, д-р біол. наук, ст. дослідник
ORCID ID: 0000-0001-6654-771X
e-mail: nkudina@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

РІВЕНЬ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Вступ. Ішемічний інсульт є провідною причиною смерті та інвалідності у світі. Особливо актуальною є проблема диференційної діагностики його підтипів, зокрема кардіоемболічного (КЕІ) та атеротромботичного (АТІ) інсультів, що істотно відрізняються за патогенезом, клінічною картиною та прогнозом. Установлення біомаркерів, здатних відображати тяжкість стану пацієнта або потенційно служити діагностичними орієнтирами, залишається науковим викликом. Метою цього дослідження було оцінити рівні матричних металопротеїназ (ММП), зокрема ММП-2, ММП-9, а також інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) у пацієнтів із КЕІ та АТІ для виявлення їхнього потенціалу як диференційно-діагностичних і прогностичних показників.

Методи. У дослідження були включені 122 пацієнти з ішемічним інсультом, госпіталізовані до неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 4 у період із 2016 до 2020 рр. На основі результатів комплексного клінічного обстеження, нейровізуалізації та збору повного анамнезу, пацієнтів було розподілено на дві групи: з атеротромботичним (АТІ, $n = 66$) і кардіоемболічним (КЕІ, $n = 56$) підтипами інсульту. Контрольну групу становили 35 здорових осіб. Рівні біомаркерів визначали у плазмі крові методом імуноферментного аналізу.

Результати. У пацієнтів обох дослідних груп встановлено достовірне підвищення рівнів ММП-2, ММП-9, ІЛ-6 та ФНП- α порівняно з контролем ($p < 0,05$). Медіанні значення всіх чотирьох маркерів були вищими у групі КЕІ, однак міжгрупові відмінності між КЕІ та АТІ не досягли статистичної значущості. Отримані дані дозволяють припустити зв'язок цих показників із тяжкістю ішемічного ураження, однак відсутність специфічності щодо підтипу ішемії обмежує їхню диференційно-діагностичну цінність.

Висновки. Матричні металопротеїнази, зокрема ММП-2 та ММП-9, а також цитокіни ІЛ-6 і ФНП- α демонструють потенціал як біомаркери тяжкості ішемічного інсульту. Їхній рівень значно переростає у гостру фазу, проте вони не дозволяють достовірно диференціювати між атеротромботичним і кардіоемболічним підтипами. Подальші дослідження мають бути спрямовані на оцінку динамічних змін цих показників у поєднанні з іншими клініко-лабораторними індикаторами для покращення персоналізованого підходу до ведення пацієнтів з інсультом.

Ключові слова: ішемічний інсульт, матричні металопротеїнази, прозапальні цитокіни, біомаркери плазми крові.

Вступ

Ішемічний інсульт залишається однією із головних причин смертності та інвалідності в усьому світі. Згідно з даними дослідження Global Burden of Disease Study 2019, у 2019 р. було зареєстровано приблизно 12,2 млн нових випадків інсульту, що призвело до 6,55 млн смертей (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Особливо гостро ця проблема постає в Україні, де у 2023 р. кількість випадків інсульту зросла на 16 % порівняно з попереднім роком (Prokhoriv et al., 2024). Це зростання частково пов'язане із впливом воєнного стресу та обмеженим доступом до медичної допомоги. Крім того, 2023 р. спостерігалось різке збільшення частки повторних інсультів, які становили 75 % від загальної кількості випадків.

Серед усіх випадків інсульту близько 87 % мають ішемічну етіологію, а найпоширенішими серед них є кардіоемболічний (КЕІ) та атеротромботичний (АТІ) підтипи (Tsao et al., 2023). Хоча обидва належать до ішемічного типу, ці підтипи суттєво відрізняються за механізмами розвитку, клінічними проявами та перебігом (Griffán et al., 2021), що ускладнює ранню діагностику та вибір оптимальної терапевтичної стратегії. Незважаючи на прогрес у нейровізуалізації та терапії, залишається актуальним питання пошуку чутливих біомаркерів, які дозволяють не лише ранню диференціацію типів інсульту, але й прогнозування наслідків захворювання.

Матричні металопротеїнази (ММП), зокрема ММП-2 та ММП-9, мають ключове значення в патогенезі ішемічного інсульту, оскільки беруть участь у ремоделюванні

позаклітинного матриксу, регуляції міжклітинних взаємодій і проникності судинної стінки. Після ішемічного ушкодження мозку відбувається активація запального каскаду, що стимулює підвищену експресію ММП, особливо в зоні ішемічної півтини (Turner, & Sharp, 2016). Це супроводжується порушенням цілісності гематоенцефалічного бар'єру, розвитком вазогенного набряку та лейкоцитарною інфільтрацією (Lo, 2008; Lakhan, Kirchgessner, & Hofer, 2009; Turner, & Sharp, 2016).

Підвищення активності ММП-2 та ММП-9 у гострій фазі ішемічного інсульту асоціюється з більш вираженим неврологічним дефіцитом, збільшенням об'єму інфарктної зони та несприятливим клінічним прогнозом (Lakhan, Kirchgessner, & Hofer, 2009; Ramos-Fernandez, Bellolio, F., & Stead, 2011). Більше того, ММП-9 вважається ключовим маркером тяжкості ішемічного ураження, оскільки її активність спричиняє руйнування базальної мембрани мозкових капілярів, що полегшує проникнення прозапальних медіаторів у паренхіму та поглиблює нейрональне ушкодження (Castellano et al., 2003). Крім того, ММП-9 бере участь у розвитку геморагічної трансформації інфаркту, особливо у пацієнтів, які отримують тромболітичну терапію (Candelario-Jalil, Yang, & Rosenberg, 2009; Castellanos et al., 2003; Ramos-Fernandez, Bellolio, & Stead, 2011).

Оскільки запальний каскад є ключовим ініціатором експресії металопротеїназ, важливою ланкою цього процесу виступають прозапальні цитокіни. Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) є основними медіа-

© Галенова Тетяна, Ракша Наталія, 2025

торами, що індукують синтез ММП на рівні транскрипції (Zhu et al., 2022; Pawluk et al., 2025). Відомо, що концентрації ІЛ-6 та ФНП- α підвищуються в сироватці пацієнтів у гострій фазі інсульту, а їхній рівень може корелювати з обсягом ішемічного ураження та клінічним перебігом (Smith et al., 2004; Ormstad et al., 2011; Li et al., 2019).

Попри наявність даних щодо ролі ММП і цитокінів у загальній патофізіології ішемічного інсульту, їхня динаміка та прогностичне значення залежно від підтипу ішемії, зокрема KEI та ATI, досі досліджені недостатньо. Таким чином, метою цього дослідження було кількісне визначення рівнів ММП-2, ММП-9, ІЛ-6 і ФНП- α у плазмі крові пацієнтів із KEI та ATI задля їхньої оцінки як потенційних диференційно-діагностичних та прогностичних маркерів.

Методи

У дослідження були включені 122 пацієнти (жінки та чоловіки, середній вік 73 ± 8 років), які проходили стаціонарне лікування у неврологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 4 у період із 2016 до 2020 р. Кожному пацієнту було проведено клініко-неврологічне обстеження для оцінки тяжкості інсульту та виконано ретельний збір анамнезу. Залежно від етіології ішемії, пацієнтів було розподілено на дві основні клінічні групи: група з атеротромботичним інсультом (ATI, $n = 66$) та група з кардіоемболічним інсультом (KEI, $n = 56$). Контрольна вибірка складалася із 35-ти здорових осіб, підібраних за віком і статтю, які не мали в анамнезі серцево-судинних чи тромботичних уражень. До критеріїв винятку належали: декомпенсована серцева недостатність, коагулопатії, злоякісні пухлини, виражена анемія ($Hb < 80$ г/л), гострі інфекції або сепсис, тяжкі ураження печінки, а також знижена швидкість клубочкової фільтрації (< 30 мл/хв/1,73 м²). Протокол дослідження отримав схвалення етичних комітетів КМКЛ № 4 та Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Усі пацієнти або їхні законні представники надали письмову інформовану згоду згідно з вимогами Гельсінської декларації.

Забір крові здійснювали з ліктьової вени в день госпіталізації, до початку специфічної терапії. Як антикоагулянт використовували 3,8 % розчин цитрату натрію (співвідношення 1 : 9). Центрифугування проводили при 2500 об./хв протягом 30 хв для відокремлення формених елементів. Плазму відбирали у стерильні пробірки. Зразки зберігали у замороженому вигляді при -20 °C до моменту використання. Перед аналізом плазму розморожували у водяній бані за температури $+37$ °C протягом 20 хв для стабілізації білкової активності.

Визначення рівнів ММП-2, ММП-9, ІЛ-6 та ФНП- α у плазмі здійснювали методом імуоферментного аналізу. Аналіз виконували у непрямому форматі з використанням специфічних моноклональних антитіл проти цільових білків – ММП-2, ММП-9, ІЛ-6 та ФНП- α (Santa Cruz Biotechnology, США), відповідних вторинних антитіл, кон'югованих із пероксидазою хрому (Sigma-Aldrich, США), а також хромогенного субстрату о-фенілєндіаміну. Оптичну щільність зразків вимірювали на мікропланшетному спектрофотометрі μ Quant™ (BioTek Instruments, США) при довжині хвилі 492 нм. Результати подано у відносних одиницях оптичної щільності у перерахунку на 1 мг білка (ум. од./мг).

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism, версія 9.5.1 (GraphPad Software Inc., США). Перевірку розподілу кількісних змінних здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Залежно від характеру розподілу, результати наводили у вигляді середнього зна-

чення \pm стандартного відхилення ($M \pm SD$) для параметричних даних або медіани та міжквартильного інтервалу ($Me [Q1-Q3]$) для непараметричних. Для порівняння трьох незалежних груп використовували: критерій однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з поправкою Бонфероні для множинних порівнянь – для параметричних змінних; критерій Краскела-Уолліса з подальшим тестом Данна – для непараметричних змінних. Усі відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Пацієнти з атеротромботичним (ATI) і кардіоемболічним (KEI) ішемічним інсультом, включені до дослідження, не відрізнялися між собою за більшістю клініко-анамнестичних характеристик. Середній вік учасників становив 73 ± 5 років у групі ATI та 74 ± 6 років – у групі KEI. Частка чоловіків була приблизно однаковою – 50 % у групі ATI та 48 % – у групі KEI. Частота супутньої артеріальної гіпертензії в обох групах виявилася високою, але порівняною – 69 % серед пацієнтів із ATI і 67 % – із KEI. Ішемічна хвороба серця була наявна у 31 % пацієнтів групи ATI та 30 % – у групі KEI.

Водночас було встановлено достовірну різницю за частотою гіперліпідемії: вона спостерігалась у 52 % пацієнтів із атеротромботичним інсультом і лише у 33 % хворих – із кардіоемболічним ($p < 0,001$). Цей факт може свідчити про суттєву роль метаболічного профілю, зокрема порушень ліпідного обміну, у формуванні атеротромботичного механізму мозкового інфаркту. Крім того, на момент госпіталізації неврологічний дефіцит, оцінений за шкалою NIHSS, був більш вираженим у пацієнтів із KEI (середнє значення становило 12 ± 1), ніж у пацієнтів із ATI (9 ± 1), що також було статистично значущим ($p = 0,048$). Це, імовірно, відображає більш гострий початок клінічних проявів при кардіоемболічному інсульті та більший об'єм ураження мозкової тканини.

Матриксні металопротеїнази (ММП), зокрема ММП-2 та ММП-9, є ключовими медіаторами деструкції позаклітинного матриксу, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру та нейрозапалення після ішемічного інсульту. Рівень їх експресії значно зростає внаслідок гіпоксично-запального каскаду, і це підвищення тісно пов'язане із тяжкістю ішемічного ураження, обсягом інфаркту та ризиком геморагічної трансформації (Castellanos et al., 2003; Ramos-Fernandez et al., 2011).

У представленому дослідженні встановлено, що рівень ММП-2 (рис. 1, А) та ММП-9 (рис. 1, Б) у плазмі крові пацієнтів з ішемічним інсультом значно вищий, ніж у здорових осіб. При цьому найвищі показники обох металопротеїназ спостерігалися у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом, хоча різниця між групами KEI та ATI була статистично незначущою. Порівняно з контрольною групою, рівень ММП-2 був вірогідно підвищеним як у групі ATI ($p = 0,04$), так і KEI ($p = 0,01$), що узгоджується із сучасними дослідженнями, які вказують на універсальну активацію ММП при ішемічному ураженні мозку незалежно від етіології (Clark et al., 1997; Magnoni et al., 2004). Подібна тенденція виявлена і для ММП-9 ($p < 0,05$). Ці результати підтверджують значущість ММП як потенційних маркерів тяжкості ішемії, що узгоджується з попередніми даними (Candelario-Jalil, Yang, & Rosenberg, 2009) та підкреслює їхню перспективність як мішеней для нейропротекції та прогнозування клінічного перебігу інсульту. Водночас отримані показники не демонструють специфічності для диференціації між атеротромботичним і кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту, що обмежує їхню діагностичне застосування.

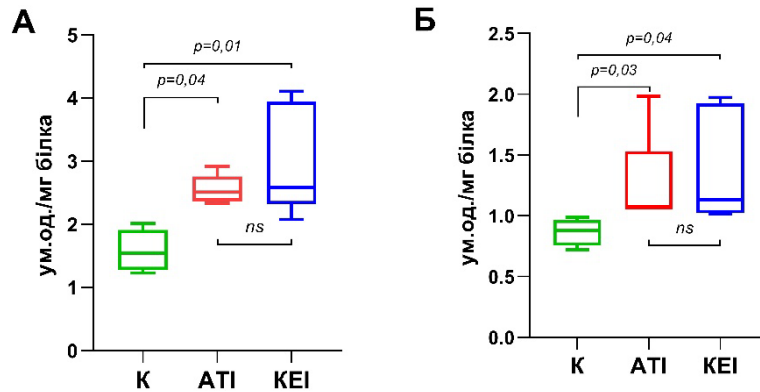


Рис. 1. Рівень ММП-2 (А) та ММП-9 (Б) у плазмі крові здорових осіб (К, n = 35) та пацієнтів із атеротромботичним (АТІ, n = 66) або кардіоемболічним (КЕІ, n = 56) ішемічним інсультом

Примітка: дані подано у вигляді діаграми розмаху: межі ящика відображають міжквартильний інтервал (Q1-Q3), горизонтальна лінія всередині ящика – медіану, "вуса" – фактичний діапазон даних; статистично значущими вважали різниці при $p < 0,05$.

Запальна відповідь відіграє ключову роль у патогенезі ішемічного інсульту. Як було встановлено раніше, матричні металопротеїнази, зокрема ММП-2 та ММП-9, активуються внаслідок гіпоксично-запального ушкодження. Одним із основних тригерів їхньої експресії є прозапальні цитокіни – інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α), які запускають транскрипцію генів ММП через активацію факторів транскрипції, зокрема NF-κB (Zhu et al., 2022; Pawluk et al., 2025). Отже, оцінка концентрації цих цитокінів має як діагностичне, так і патофізіологічне значення.

На рис. 2 наведено дані щодо вмісту ІЛ-6 і ФНП-α у плазмі пацієнтів з ішемічним інсультом різного підтипу та здорових осіб. Як видно з отриманих результатів, рівні обох цитокінів були значно вищими у групах пацієнтів порівняно з контролем ($p = 0,03$ для АТІ; $p = 0,04$ для КЕІ). Хоча медіанний рівень ІЛ-6 у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом був вищим порівняно із групою атеротромботичного підтипу, виявлена різниця

не досягла межі статистичної значущості. Показники ФНП-α також виявились достовірно підвищеними у плазмі пацієнтів з ішемічним інсультом порівняно з контрольною групою ($p = 0,04$ для АТІ; $p = 0,02$ для КЕІ). Водночас, статистично значущої різниці між підтипами ішемії за рівнем цього цитокіну не встановлено, що свідчить про його неспецифічність стосовно етіологічної форми інсульту. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які показали підвищення рівнів ІЛ-6 і ФНП-α у гостру фазу інсульту та асоціацію з обсягом інфаркту і клінічним прогнозом (Smith et al., 2004; Ormstad et al., 2011; Li et al., 2019). Незважаючи на високу чутливість, ці цитокіни не продемонстрували специфічності щодо підтипу інсульту, що обмежує їх використання для диференційної діагностики, хоча вони залишаються перспективними у контексті прогнозування тяжкості перебігу й терапевтичного моніторингу.

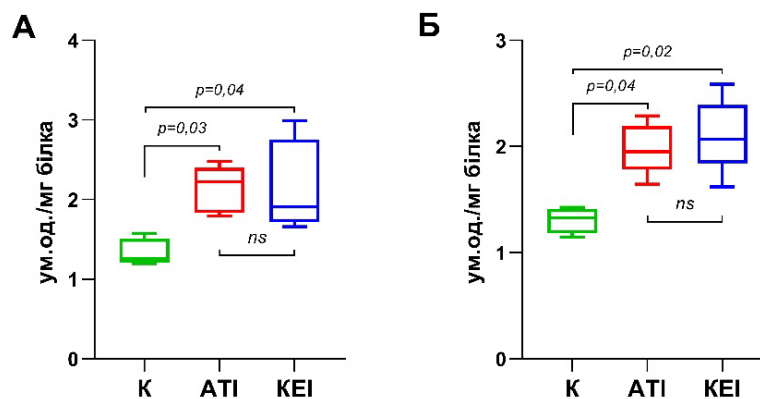


Рис. 2. Рівень інтерлейкіну-6 (А) та фактора некрозу пухлин-α (Б) у плазмі крові здорових осіб (К, n = 35) та пацієнтів із атеротромботичним (АТІ, n = 66) або кардіоемболічним (КЕІ, n = 56) ішемічним інсультом.

Примітка: дані представлені у вигляді діаграми розмаху: межі ящика відображають міжквартильний інтервал (Q1-Q3), горизонтальна лінія всередині ящика – медіану, "вуса" – фактичний діапазон даних; статистично значущими вважали різниці при $p < 0,05$.

Дискусія і висновки

Результати нашого дослідження підтверджують, що системні рівні металопротеїназ – ММП-2 та ММП-9, а

також прозапальних цитокінів – ІЛ-6 і ФНП-α, значно підвищуються в гостру фазу ішемічного інсульту незалежно від його етіологічного підтипу. Це узгоджується з

попередніми дослідженнями, які демонстрували роль ММП-9 у деструкції гематоенцефалічного бар'єра, вазогенному набряку та прогресуванні інфарктного ураження мозку (Castellanos et al., 2003; Ramos-Fernandez, Bellolio, & Stead, 2011).

Цікаво, що попри більш виражені медіанні значення у групі пацієнтів з кардіоемболічним інсультом, міжгрупові відмінності виявилися статистично незначущими. Це вказує на те, що зазначені маркери відображають загальний ступінь ішемічного й запального ураження, але не є достатньо специфічними для диференціації підтипів ішемічного інсульту. Отже, хоча вони можуть бути використані для оцінки тяжкості стану та прогнозування перебігу, їхня діагностична цінність для класифікації типу інсульту залишається обмеженою.

Додатковим важливим спостереженням є тісний функціональний зв'язок між цитокінами та ММП: активація ІЛ-6 та ФНП-α через сигнальні каскади NF-κB стимулює транскрипцію генів ММП, посилюючи нейрозапальну відповідь. Це підтримує концепцію, за якою комбіноване дослідження запальних і ферментативних маркерів може мати більшу прогностичну значущість, ніж ізольована оцінка одного біомолекулярного класу.

Внесок авторів: Тетяна Галенова – концептуалізація, методологія, валідація даних, написання (оригінальна чернетка); Ракша Наталія – методологія, написання (перегляд і редагування).

Список використаних джерел

Candelario-Jalil, E., Yang, Y., & Rosenberg, G. A. (2009). Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*, 158(3), 983–994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.06.025>

Castellanos, M., Leira, R., Serena, J., Pumar, J. M., Lizasoain, I., Castillo, J., & Dávalos, A. (2003). Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 34(1), 40–46. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000046764.57344.31>

Clark, A. W., Krekoski, C. A., Bou, S. S., Chapman, K. R., & Edwards, D. R. (1997). Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia. *Neuroscience Letters*, 238(1–2), 53–56. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00859-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00859-8)

GBD 2019 Stroke Collaborators. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)

Griñán, K., Arboix, A., Massons, J., Diez, L., Vergés, E., Gil, F., Arboix-Alió, J., Sánchez-López, M. J., & García-Eroles, L. (2021). Cardioembolic stroke: Risk factors, clinical features, and early outcome in 956 consecutive patients. *Revista de Investigación Clínica*, 73(1), 23–30. <https://doi.org/10.24875/ric.20000227>

Lakhan, S. E., Kirchgessner, A., & Hofer, M. (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, 7, Article 97. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-97>

Li, X., Lin, S., Chen, X., Huang, W., Li, Q., Zhang, H., Chen, X., Yang, S., Jin, K., & Shao, B. (2019). The prognostic value of serum cytokines in patients with acute ischemic stroke. *Aging and Disease*, 10(3), 544–556. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0820>

Lo, E. H. (2008). A new penumbra: Transitioning from injury into repair after stroke. *Nature Medicine*, 14(5), 497–500. <https://doi.org/10.1038/nm1735>

Magnoni, S., Baker, A., George, S. J., Duncan, W. C., Kerr, L. E., McCulloch, J., & Horsburgh, K. (2004). Differential alterations in the expression and activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 after transient cerebral ischemia in mice. *Neurobiology of Disease*, 17(2), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.07.020>

Ormstad, H., Aass, H. C., Lund-Sørensen, N., Amthor, K. F., & Sandvik, L. (2011). Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *Journal of Neurology*, 258(4), 677–685. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6006-0>

Pawluk, H., Woźniak, A., Tafelska-Kaczmarek, A., Kosinska, A., Pawluk, M., Sergot, K., Grochowalska, R., & Kołodziej, R. (2025). The role of IL-6 in ischemic stroke. *Biomolecules*, 13(4), 663. <https://doi.org/10.3390/biom15040470>

Prokopiv, M. M., Okuneva, S.-M. S., Heletiuik, Y. L., Fartushyna, O. Y., & Symonenko, G. G. (2024). The influence of the war events on the epidemiology of cerebrovascular diseases and strokes among residents of Kyiv, Ukraine. *International Neurological Journal*, 20(7), 394–398. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1119>

Ramos-Fernandez, M., Bellolio, F., & Stead, L. G. (2011). Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 20(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008>

Smith, C. J., Emsley, H. C. A., Gavin, C. M., Georgiou, R. F., Vail, A., Barberan, E. M., del Zoppo, G. J., Hallenbeck, J. M., Rothwell, N. J., Hopkins, S. J., & Tyrrell, P. J. (2004). Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology*, 4, Article 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-4-2>

Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarazooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard, D. G., Hiremath, S., Ho, J. E., Kalani, R., Kazi, D. S., Ko, D., Levine, D. A., Liu, J., Ma, J., Magnani, J. W., Michos, E. D., Mussolino, M. E., Navaneethan, S. D., Parikh, N. I., Poudel, R., Rezk-Hanna, M., Roth, G. A., Shah, N. S., St-Onge, M.-P., Thacker, E. L., Virani, S. S., Voeks, J. H., Wang, N.-Y., Wong, N. D., Wong, S. S., Yaffe, K., Martin, S. S., & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2023). Heart disease and stroke statistics—2023 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 147(8), e93–e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>

Turner, R. J., & Sharp, F. R. (2016). Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, Article 56. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00056>

Zhu, H., Hu, S., Li, Y., Sun, Y., Xiong, X., Hu, X., Chen, J., & Qiu, S. (2022). Interleukins and ischemic stroke. *Frontiers in Immunology*, 13, Article 828447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>

References

Candelario-Jalil, E., Yang, Y., & Rosenberg, G. A. (2009). Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience*, 158(3), 983–994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.06.025>

Castellanos, M., Leira, R., Serena, J., Pumar, J. M., Lizasoain, I., Castillo, J., & Dávalos, A. (2003). Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*, 34(1), 40–46. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000046764.57344.31>

Clark, A. W., Krekoski, C. A., Bou, S. S., Chapman, K. R., & Edwards, D. R. (1997). Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia. *Neuroscience Letters*, 238(1–2), 53–56. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)00859-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)00859-8)

GBD 2019 Stroke Collaborators. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)

Griñán, K., Arboix, A., Massons, J., Diez, L., Vergés, E., Gil, F., Arboix-Alió, J., Sánchez-López, M. J., & García-Eroles, L. (2021). Cardioembolic stroke: Risk factors, clinical features, and early outcome in 956 consecutive patients. *Revista de Investigación Clínica*, 73(1), 23–30. <https://doi.org/10.24875/ric.20000227>

Lakhan, S. E., Kirchgessner, A., & Hofer, M. (2009). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, 7, Article 97. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-97>

Li, X., Lin, S., Chen, X., Huang, W., Li, Q., Zhang, H., Chen, X., Yang, S., Jin, K., & Shao, B. (2019). The prognostic value of serum cytokines in patients with acute ischemic stroke. *Aging and Disease*, 10(3), 544–556. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0820>

Lo, E. H. (2008). A new penumbra: Transitioning from injury into repair after stroke. *Nature Medicine*, 14(5), 497–500. <https://doi.org/10.1038/nm1735>

Magnoni, S., Baker, A., George, S. J., Duncan, W. C., Kerr, L. E., McCulloch, J., & Horsburgh, K. (2004). Differential alterations in the expression and activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 after transient cerebral ischemia in mice. *Neurobiology of Disease*, 17(2), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.07.020>

Ormstad, H., Aass, H. C., Lund-Sørensen, N., Amthor, K. F., & Sandvik, L. (2011). Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *Journal of Neurology*, 258(4), 677–685. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6006-0>

Pawluk, H., Woźniak, A., Tafelska-Kaczmarek, A., Kosinska, A., Pawluk, M., Sergot, K., Grochowalska, R., & Kołodziej, R. (2023). The role of IL-6 in ischemic stroke. *Biomolecules*, 13(4), 663. <https://doi.org/10.3390/biom13040663>

Prokopiv, M. M., Okuneva, S.-M. S., Heletiuik, Y. L., Fartushyna, O. Y., & Symonenko, G. G. (2024). The influence of the war events on the epidemiology of cerebrovascular diseases and strokes among residents of Kyiv, Ukraine. *International Neurological Journal*, 20(7), 394–398. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1119>

Ramos-Fernandez, M., Bellolio, F., & Stead, L. G. (2011). Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 20(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008>

Smith, C. J., Emsley, H. C. A., Gavin, C. M., Georgiou, R. F., Vail, A., Barberan, E. M., del Zoppo, G. J., Hallenbeck, J. M., Rothwell, N. J., Hopkins, S. J., & Tyrrell, P. J. (2004). Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology*, 4, Article 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-4-2>

Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarazooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard, D. G., Hiremath, S., Ho, J. E., Kalani, R., Kazi, D. S., Ko, D., Levine, D. A., Liu, J., Ma, J., Magnani, J. W., Michos, E. D., Mussolino, M. E., Navaneethan, S. D., Parikh, N. I., Poudel, R., Rezk-Hanna, M., Roth, G. A., Shah, N. S., St-Onge, M.-P., Thacker, E. L., Virani, S. S., Voeks, J. H., Wang, N.-Y., Wong, N. D., Wong, S. S., Yaffe, K., Martin, S. S., & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention

Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2023). Heart disease and stroke statistics—2023 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 147(8), e93–e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>

Turner, R. J., & Sharp, F. R. (2016). Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, Article 56. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00056>

Zhu, H., Hu, S., Li, Y., Sun, Y., Xiong, X., Hu, X., Chen, J., & Qiu, S. (2022). Interleukins and ischemic stroke. *Frontiers in Immunology*, 13, Article 828447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>

Отримано редакцією журналу / Received: 28.03.25

Прорецензовано / Revised: 28.04.25

Схвалено до друку / Accepted: 29.05.25

Tetiana HALENOVA, PhD (Biol.) Senior Researcher
ORCID ID: 0000-0003-2973-2646
e-mail: galenovatanya@knu.ua
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Nataliia RAKSHA, DSc (Biol.) Senior Researcher
ORCID ID: 0000-0001-6654-771X
e-mail: nkudina@knu.ua
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE OF DIFFERENT ETIOLOGIES

Background. Ischemic stroke remains one of the leading causes of mortality and long-term disability worldwide. A particularly pressing issue is the differential diagnosis of its subtypes, notably cardioembolic (CE) and atherothrombotic (AT) strokes, which differ significantly in terms of pathogenesis, clinical presentation, and prognosis. The identification of biomarkers capable of reflecting stroke severity or serving as potential diagnostic indicators remains a scientific challenge. This study aimed to assess the plasma levels of matrix metalloproteinases (MMPs), particularly MMP-2 and MMP-9, as well as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), in patients with CE and AT stroke to evaluate their potential as differential diagnostic and prognostic markers.

Methods. The study included 122 patients with ischemic stroke admitted to the neurology department of Kyiv City Clinical Hospital No. 4 between 2016 and 2020. Based on comprehensive clinical assessment, neuroimaging, and detailed medical history, patients were categorized into two groups: those with atherothrombotic stroke (AT, $n = 66$) and those with cardioembolic stroke (CE, $n = 56$). A control group comprised 35 healthy individuals. Biomarker levels were measured in plasma samples using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Significantly elevated plasma levels of MMP-2, MMP-9, IL-6, and TNF- α were observed in both patient groups compared to controls ($p < 0.05$). Median concentrations of all four biomarkers were higher in the CE group; however, intergroup differences between CE and AT subtypes did not reach statistical significance. These findings suggest a possible association between biomarker levels and the severity of ischemic injury, though the lack of subtype specificity limits their differential diagnostic utility.

Conclusions. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) demonstrate potential as biomarkers of ischemic stroke severity. Their levels are significantly elevated in the acute phase of the disease, yet they do not allow for reliable differentiation between atherothrombotic and cardioembolic subtypes. Further studies should focus on the dynamic profiling of these biomarkers in conjunction with other clinical and laboratory indicators to support personalized stroke management strategies.

Keywords: ischemic stroke, matrix metalloproteinases, proinflammatory cytokines, plasma biomarkers.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.