

Оглядові статті

Review Articles

УДК 616.13-004.6-06-074:577.12

DOI: <https://zenodo.org/records/17218928>

**БІОМАРКЕРИ ЯК КЛЮЧ ДО РОЗУМІННЯ НЕСТАБІЛЬНОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗУ: АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД**

Кузьменко Л.А., Галіч В.-С.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**BIOMARKERS AS A KEY TO UNDERSTANDING UNSTABLE
ATHEROSCLEROSIS: AN ANALYTICAL REVIEW**

Kuzmenko L.A., Halich V.-S.M.

National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

Summary/Резюме

Introduction. The activation of pro-inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases, and fibrinolytic imbalance contributes to atherosclerotic plaque instability and a prothrombotic state in generalized atherosclerosis. An integrated assessment of these molecular mechanisms deepens the pathophysiological understanding of the disease and provides a foundation for targeted therapeutic strategies.

Aim of the study. To systematize current evidence on the pathogenesis, risk factors, and clinical significance of generalized atherosclerosis, with a particular focus on the role of matrix metalloproteinases, pro-inflammatory cytokines, and fibrinolytic factors in disease progression.

Materials and Methods. Bibliometric and analytical review.

Results. It was established that the combined evaluation of MMP-2, MMP-9, pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α), and fibrinolytic activity markers (tPA, PAI-1) not only clarifies the pathophysiology of generalized atherosclerosis, but also reveals previously underappreciated mechanisms contributing to plaque instability. For the first time, the prognostic value of an integrated biomarker profile is emphasized for personalized risk stratification of thrombotic events and for targeted intervention in the setting of polyvascular disease.

Keywords: *Generalized atherosclerosis, ischemic heart disease, post-infarction atherosclerosis, acute cerebrovascular accident, matrix metalloproteinases, pro-inflammatory cytokines, fibrinolytic factors.*

Вступ. Активація прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ і фібринолітичного дисбалансу визначає нестабільність атеросклеротичних бляшок і схильність до тромбоутворення при генералізованому атеросклерозі. Інтегральна оцінка цих молекулярних механізмів поглиблює патофізіологічне розуміння захворювання та формує основу для таргетної терапії.

Мета. Систематизація сучасних даних про патогенез, фактори ризику та клінічне значення генералізованого атеросклерозу, з особливим акцентом на роль матриксних металопротеїназ, прозапальних цитокінів та факторів фібринолізу у прогресуванні захворювання.

Матеріали та методи: Бібліометричні, аналітичні

Результати. Встановлено, що поєднана оцінка ММП-2, ММП-9, прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α) та показників фібринолітичної активності (ТАП, ПАІ-1) дозволяє не лише деталізувати патофізіологію генералізованого атеросклерозу, але й виокремити раніше недооцінені механізми прогресування нестабільності атеросклеротичних бляшок. Вперше акцентовано на прогностичному значенні інтегрального біомаркерного профілю для персоналізованої стратифікації ризику тромботичних подій і таргетного втручання в умовах полівазкулярного ураження.

Ключові слова: генералізований атеросклероз, ішемічна хвороба серця, пост-інфарктний атеросклероз, гостре порушення мозкового кровообігу, матриксні металопротеїнази, прозапальні цитокіни, фактори фібринолізу.

Вступ

Атеросклероз є провідною причиною серцево-судинної захворюваності та смертності у світі, визначаючи основний внесок у глобальний тягар хронічних неінфекційних хвороб. За даними Global Burden of Disease Study 2023, атеросклеротичні ураження артерій асоціюються більш ніж із 17,8 млн випадків смерті щороку, що становить близько 32% усіх летальних випадків від серцево-судинних причин [1]. Атеросклероз - це хронічне прогресуюче запальне ураження артерій м'язово-еластичного та еластичного типу, що морфологічно проявляється накопиченням ліпідних інфільтратів у судинній стінці, проліферацією сполучної тканини, розвитком кальцинозу та структурним ремоделювання [2]. Ці патологічні процеси зумовлюють формування стабільних або нестабільних атеросклеротичних бляшок, звуження просвіту артерій та, у ряді випадків, повний стеноз. Ураження кількох судинних басейнів визначається як генералізований атеросклероз, який асоціюється з багаточисельною ішемією та високим ризиком розвитку численних ускладнень.

Генералізований атеросклероз - це форма захворювання, за якої патологічний процес уражає одночасно кілька судинних басейнів (коронарні, мозкові, периферичні артерії), зумовлюючи мультифокальне порушення кровопостачання органів-мішеней. Такий тип ураження асоціюється з більш високим ризиком гострих серцево-судинних подій, стійкою інвалідизацією та значним зниженням якості життя [3].

Генералізований атеросклероз є однією з провідних медико-соціальних про-

блем сучасної охорони здоров'я, що зумовлено його значним внеском у структуру захворюваності, інвалідизації та смертності населення, а також істотним впливом на якість і тривалість життя пацієнтів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щороку у світі понад 17,9 млн людей помирають від серцево-судинних захворювань, більшість з яких пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин різних басейнів. Висока частота фатальних подій, зокрема інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та критичної ішемії кінцівок, поєднується з хронічним і прогресуючим перебігом хвороби, що зумовлює поступове зниження функціональних резервів організму навіть на тлі лікування [4]. На доклінічних стадіях генералізований атеросклероз часто перебігає безсимптомно або з неспецифічними проявами, що значно ускладнює своєчасну діагностику та відкладає початок патогенетично обґрунтованої терапії. Для раннього виявлення необхідне застосування сучасних інструментальних методів, таких як доплерівська ультрасонографія, магнітно-резонансна ангіографія, комп'ютерна томографія з контрастуванням, а також оцінка біохімічних маркерів судинного ремоделювання, зокрема ММП-2 і ММП-9. Лікування і профілактика ускладнень потребують комплексного мультидисциплінарного підходу, що включає взаємодію кардіологів, неврологів, ангіологів, ендокринологів, судинних хірургів та реабілітологів, що дозволяє не лише контролювати перебіг захворювання, але й зменшувати ризик повторних кардіо- та цереброваскулярних подій. Соціально-економічні наслідки генералізованого ате-

росклерозу є надзвичайно значними, оскільки вони охоплюють як прямі витрати на лікування та реабілітацію, так і непрямі збитки, пов'язані з втратою працездатності. За підрахунками Європейського товариства кардіологів загальні економічні втрати від атеросклерозу та його ускладнень у розвинених країнах перевищують 1,4% ВВП [5]. Таким чином, генералізований атеросклероз є не лише серйозною медичною, а й вагомою соціально-економічною проблемою, що вимагає ранньої діагностики, активного модифікування факторів ризику та впровадження сучасних стратегій вторинної профілактики, спрямованих на зниження захворюваності, інвалідизації та смертності у популяції.

У цій оглядовій статті узагальнено сучасні дані щодо:

- епідеміології генералізованого атеросклерозу (глобальні та регіональні тенденції);
- патогенетичних механізмів і факторів ризику, включно з новими біомаркерами;
- можливостей діагностики (лабораторної, інструментальної, молекулярної);
- сучасних та перспективних підходів до лікування й профілактики;

Напрями майбутніх досліджень

Генералізований атеросклероз є однією з провідних причин високої смертності та інвалідизації у людей похилого віку, зумовлюючи значну частку глобального тягаря серцево-судинних захворювань (ССЗ). За даними Global Burden of Disease Study 2021, у популяції віком >60 років ішемічна хвороба серця (ІХС), ішемічний інсульт та периферична артеріальна хвороба залишаються основними причинами смерті та втрати працездатності. Між 1990 і 2021 роками абсолютні показники смертності, років життя, скоригованих на інвалідність (DALYs - Disability-Adjusted Life Years), та років життя, втрачених через передчасну смерть (YLLs - Years of Life Lost) у цій віковій групі продовжували зростати, незважаючи на зниження віково-стандартизованих коефіцієнтів [6].

Атеросклеротичні підтипи ССЗ мають різну питому вагу в структурі смертності у старших пацієнтів: на ІХС припадає 52–54 % летальних випадків, на ішемічний інсульт - близько 23–25 %, на ПАТ - до 7 % [7]. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC, 2023) підкреслюють, що мультифокальні ураження (поєднане залучення коронарних, каротидних та периферичних артерій) виявляють у 35–45 % пацієнтів віком понад 65 років, що значно погіршує прогноз.

Регіональні відмінності епідеміології генералізованого атеросклерозу зумовлені як соціодемографічними, так і поведінковими факторами ризику. Східна Європа та Центральна Азія демонструють найвищі показники DALYs та YLLs від ІХС та інсульту у старшій популяції [8]. В Україні рівень смертності від ІХС у віковій групі 60–74 років перевищує середньоєвропейський у 1,5–1,7 разів, що частково пояснюється високою поширеністю неконтрольованої артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та куріння (МОЗ України, 2023) [9].

Особливе значення для прогнозу має поліартеріальне ураження. Згідно з даними багатоцентрового європейського дослідження Polyvascular Disease in Older Adults Study (2022) [10], серед пацієнтів >65 років з клінічно маніфестованим атеросклерозом поліартеріальне ураження виявляли у 39–46 % випадків. Наявність ураження трьох і більше судинних басейнів асоціювалася з 2,4-кратним зростанням ризику великих серцево-судинних і цереброваскулярних подій (MACCE) протягом 5 років спостереження.

Високий атеросклеротичний тягар у пацієнтів старшого віку прямо корелює з більшою частотою повторних інфарктів міокарда, інсультів, ампутацій через критичну ішемію кінцівок та підвищеною 5-річною смертністю [11]. Це підтверджує необхідність активного мультифокального скринінгу, раннього втручання та індивідуалізованої профілактичної терапії у цієї категорії пацієнтів.

Генералізований атеросклероз - це

мультидисциплінарна проблема, яка вимагає комплексного підходу та участі лікарів різних спеціальностей на всіх етапах ведення пацієнта. Мультифокальне ураження артерій, що передбачає одночасну присутність атеросклеротичного процесу у двох і більше судинних басейнах, призводить до синергічного зростання ризику серцево-судинних та цереброваскулярних подій, збільшуючи частоту інвалідизації та смертності [12].

З позиції кардіології, генералізований атеросклероз асоціюється з високим ризиком розвитку гострих коронарних синдромів, повторних інфарктів міокарда та хронічної серцевої недостатності. За даними багаточентрового реєстру REACH, у пацієнтів з ІХС та поліартеріальним ураженням ризик великих несприятливих серцево-судинних та цереброваскулярних подій (MACCE) підвищується у 1,5–2,5 раза порівняно з хворими, у яких уражено лише один судинний басейн [13]. Додатково, генералізований процес часто супроводжується хронічним низькорівневим запаленням і дисфункцією ендотелію, що знижує ефективність стандартної антитромбоцитарної та гіполіпідемічної терапії.

У неврологічній практиці генералізований атеросклероз є одним із провідних етіологічних чинників ішемічного інсульту та хронічної ішемії головного мозку. Ураження сонних і вертебробазиліарних артерій часто поєднується з патологією коронарних і периферичних судин, що підвищує ймовірність повторних ішемічних подій та когнітивного зниження. Встановлено, що поліартеріальні ураження корелюють із вираженістю судинно-обумовленої когнітивної дисфункції: зниження показника MMSE на 0,8 бала на кожну додаткову уражену судинну територію ($p < 0,001$) [10].

У судинній хірургії генералізований атеросклероз створює значні труднощі при виборі тактики втручання, збільшує технічну складність операцій і підвищує ризик післяопераційних ускладнень. Пацієнти з ураженням трьох і більше судинних басейнів мають значно вищу частоту ресте-

нозів після ендоваскулярних процедур та тромбозів після шунтування [14]. У цій категорії хворих особливо важливий мультидисциплінарний підхід, що поєднує хірургічне, інтервенційне та медикаментозне лікування з метою зниження ризику ампутацій і повторних втручань.

Беручи до уваги надзвичайно високі показники смертності та інвалідизації, мультифокальний атеросклероз у пацієнтів старшого віку потребує не лише раннього виявлення, але й прецизійної стратифікації ризику та впровадження інтенсивних, патогенетично обґрунтованих профілактичних заходів. Досягнення оптимальних клінічних результатів можливе виключно за умови інтегрованого ведення таких пацієнтів у форматі мультидисциплінарної взаємодії, що передбачає скоординовану участь кардіологів, неврологів, ангіологів і судинних хірургів. Ключовим компонентом цієї стратегії є застосування сучасних біомаркерів серцево-судинного ризику та персоналізованих таргетних терапевтичних підходів, спрямованих на модифікацію провідних патогенетичних ланок захворювання та зниження імовірності повторних кардіо- і цереброваскулярних подій.

Мета. Систематизація сучасних даних про патогенез, фактори ризику та клінічне значення генералізованого атеросклерозу, з особливим акцентом на роль матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9), прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α) та факторів фібринолізу (ТАП, PAI-1) у прогресуванні захворювання. Окрему увагу приділено можливостям терапевтичної модифікації цих біомаркерів і перспективам їх використання у вторинній профілактиці серцево-судинних ускладнень.

Матеріали та методи: Бібліометричні, аналітичні

Завдання

- 1) Охарактеризувати сучасні уявлення про патогенез і морфогенез атеросклеротичних уражень, з урахуванням їх системності та мультифокального характеру.

- 2) Проаналізувати роль запалення, протеолізу та дисбалансу фібринолізу в розвитку і прогресуванні атеросклерозу.
- 3) Оцінити значення матриксних металопротеїназ, прозапальних цитокінів та маркерів фібринолізу як предикторів ускладнень.
- 4) Узагальнити дані клінічних, експериментальних та метааналітичних досліджень щодо впливу сучасних терапевтичних стратегій на перебіг атеросклерозу.
- 5) Визначити перспективи інтеграції біомолекулярних маркерів у персоналізовану стратегію профілактики та лікування атеросклерозу.

Результати

Атеросклероз - це хронічне запальне захворювання артеріальної стінки, що характеризується накопиченням ліпідів, клітин запалення та фіброзної тканини у внутрішній оболонці артерій з формуванням атеросклеротичних бляшок [15]. Визначення, представлене Європейським товариством кардіологів (ESC, 2023), підкреслює, що атеросклероз є системним процесом, який вражає переважно артерії великого та середнього калібру, з потенційним ураженням кількох судинних басейнів одночасно [16].

Генералізований атеросклероз - це форма атеросклеротичної хвороби, при якій патологічний процес одночасно охоплює дві й більше основні судинні території (наприклад, коронарні, сонні, периферичні, ниркові або мезентеріальні артерії), що значно підвищує ризик серцево-судинних і цереброваскулярних подій [17].

Класифікація за локалізацією ураження

Згідно з сучасними рекомендаціями ESC (2023) та АНА (2022), атеросклероз поділяють на:

- Коронарний атеросклероз - ураження вінцевих артерій серця, що призводить до ішемічної хвороби серця.
- Цереброваскулярний атеросклероз - ураження сонних та/або внутрішньо-

мозкових артерій, що є причиною ішемічного інсульту та транзиторних ішемічних атак.

- Периферичний атеросклероз - ураження артерій нижніх кінцівок, що призводить до переміжної кульгавості або критичної ішемії.
- Атеросклероз аорти та її гілок - включає патологію грудної та черевної аорти, мезентеріальних та ниркових артерій.
- Генералізований (поліартеріальний) атеросклероз - комбінація ураження двох і більше з перелічених басейнів.

Згідно з морфологічною класифікацією Американської асоціації серця [18], виділяють такі стадії розвитку атеросклеротичного процесу:

Тип I - початкові жирові плями (fatty dots) - поява окремих макрофагів з ліпідними включеннями.

Тип II - жирові смужки (fatty streaks) - накопичення пінистих клітин у інтимі.

Тип III - проміжні ураження - поява позаклітинних ліпідних крапель.

Тип IV - атерома - утворення ліпідного ядра з холестеринових кристалів, оточеного макрофагами

Тип V - фіброзна бляшка - формування фіброзної покривки з колагену, іноді з кальцифікацією.

Тип VI - ускладнена бляшка - розрив фіброзної покривки, внутрішньобляшкові крововиливи, тромбоз.

Сучасні уявлення про патогенетичний процес включають кілька взаємопов'язаних етапів:

1. Ендотеліальна дисфункція - зниження біодоступності оксиду азоту (NO), підвищення проникності для ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), експресія адгезивних молекул (VCAM-1, ICAM-1).
2. Ліпідна інфільтрація та окиснення ЛПНЩ - модифіковані ЛПНЩ активують макрофаги та спричиняють утворення пінистих клітин.
3. Запальна відповідь - залучення моно-

- цитів, Т-лімфоцитів, секреція прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α), активація NLRP3-інфламасоми.
4. Формування фіброзної бляшки - проліферація гладком'язових клітин, синтез колагену, формування фіброзної покривки.
 5. Ремоделювання судинної стінки - експансивне (позитивне) або звужувальне (негативне) ремоделювання, залежно від балансу протеолітичної та синтетичної активності в інтимі.
 6. Формування та прогресування генералізованого атеросклерозу зумовлюється сукупним впливом класичних факторів ризику та нових біомаркерів, які відображають патогенетичні механізми захворювання.

Клінічне значення має не лише наявність окремих факторів, але й їх поєднання, що у випадку мультифокального ураження значно підвищує ризик несприятливих подій.

Фактори ризику розвитку генералізованого атеросклерозу традиційно поділяють на класичні та нові (модифіковані), причому обидві групи чинників взаємодіють між собою, посилюючи сумарний атерогенний вплив на судинну стінку.

До класичних факторів ризику, підтверджених численними епідеміологічними та клінічними дослідженнями [27], належать вік, стать, спадковість, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія та тютюнопаління. З віком у судинній стінці накопичуються структурні та функціональні зміни, знижується регенераторний потенціал ендотелію, що сприяє прогресуванню атерогенезу. Статеві відмінності зумовлюють вищий ризик у чоловіків середнього віку та різке його зростання у жінок після менопаузи. Генетична схильність реалізується через сімейні форми гіперхолестеринемії, а також поліморфізми генів рецептора ЛПНЩ та аполіпропротеїну Е (АpoE), що впливають на метаболізм ліпідів. Артеріальна гіпертензія підвищує механічний стрес на стінку артерій, сприяючи формуванню мікропош-

коджень інтими та полегшуючи проникнення атерогенних ліпопротеїнів у субендотеліальний простір. Цукровий діабет 2 типу призводить до активації поліолового шляху, посилення неферментативного глікозильовання білків та розвитку оксидативного стресу, що у сукупності прискорює судинне ураження. Дисліпідемія, що проявляється підвищенням рівня ЛПНЩ, зниженням ЛПВЩ та високим вмістом ліпопротеїну(а), є безпосереднім пусковим механізмом атерогенезу. Куріння стимулює оксидативне ушкодження ендотелію, спричиняє вазоконстрикцію та підвищує тромботичний потенціал крові, додатково посилюючи ризик серцево-судинних ускладнень.

До нових та модифікованих факторів ризику, значення яких активно вивчається у сучасних дослідженнях, належать хронічне системне запалення, підвищені рівні високочутливого С-реактивного білка (hsCRP), гіпергомоцистеїнемія, оксидативний стрес, інсулінорезистентність, ожиріння (особливо абдомінальний тип), порушення сну, хронічні інфекції та зміни у складі мікробіоти кишечника. Підвищення рівня hsCRP є маркером активації запальної відповіді та незалежним предиктором серцево-судинних подій. Гіпергомоцистеїнемія ушкоджує ендотелій, сприяє оксидативній модифікації ЛПНЩ та підвищує тромбогенний потенціал крові. Ожиріння, особливо з переважним відкладенням вісцерального жиру, асоціюється з дисліпідемією, інсулінорезистентністю, хронічним запаленням та активацією ренін-ангіотензинової системи. Порушення сну, зокрема обструктивне апное, призводить до коливань артеріального тиску, гіпоксії та стимуляції симпатичної нервової системи. Хронічні інфекційні агенти, такі як *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus* або персистуючі періодонтальні патогени, здатні підтримувати низькорівневе запалення та прискорювати прогресування атеросклерозу. Перспективним напрямом досліджень є аналіз ролі дисбіозу кишечника, який через продукцію метаболітів, зокрема триметиламін-N-оксиду (ТМАО), впливає на ліпідний та запальний профіль

організму, модулюючи атерогенез. Поєднання класичних і нових факторів ризику формує індивідуальний атерогенний профіль пацієнта, визначаючи швидкість прогресування генералізованого атеросклерозу та ймовірність виникнення серцево-судинних ускладнень. Усвідомлення їх комплексного впливу є ключем до ефектної стратифікації ризику, розробки персоналізованих профілактичних стратегій та оптимізації лікування.

Останні роки позначені зростаючим інтересом до біомаркерів, які відображають активність запалення, ремоделювання судинної стінки та тромботичний потенціал:

- a) Ліпопротеїн(a) - незалежний предиктор прогресування бляшок і мультифакторних уражень.
- b) Високочутливий С-реактивний білок (hs-CRP) - маркер системного запалення, корелює з ризиком МАССЕ.
- c) Мієлопероксидаза (MPO) - фермент нейтрофілів, що окиснює ЛПНЩ і сприяє ендотеліальній дисфункції.
- d) Остеопротегерин (OPG) - регулятор кальцифікації, підвищення його рівня пов'язане з тяжким генералізованим ураженням.
- e) Матриксні металопротеїнази (ММП-2, ММП-9) - ферменти, що деградують компоненти міжклітинного матриксу, сприяючи витонченню фіброзної покришки бляшки та підвищуючи ризик її розриву.
- f) Прозапальні цитокіни IL-1 β , IL-6, TNF- α) - медіатори, що активують ММП і підтримують хронічне судинне запалення.
- g) Тканинний активатор плазміногену (ТАП) - ключовий фактор фібринолізу, зниження його активності асоціюється з підвищеною тромбогенністю бляшки.
- h) Інгібітор активатора плазміногену-1 (ПАІ-1) - антагоніст ТАП, підвищений рівень якого обумовлює персистуючу схильність до тромбоутворення.

Стабільні бляшки характеризуються

товстою фіброзною покришкою, невеликим ліпідним ядром і низьким вмістом запальних клітин. Вони частіше викликають хронічну ішемію через поступову оклюзію [19].

Нестабільні (вразливі) бляшки мають тонку фіброзну покришку, велике ліпідне ядро, високу концентрацію макрофагів і Т-лімфоцитів. Активність ММП-2, ММП-9 сприяє деградації колагену, стоншенню покришки і підвищенню ризику розриву, що призводить до гострих тромботичних ускладнень [20].

Матриксні металопротеїнази (ММП-2, ММП-9) є цинк-залежними ендопептидазами, що каталізують деградацію компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену та еластину, у фіброзній покришці атеросклеротичної бляшки [21]. ММП-2 і ММП-9 відіграють ключову роль у ремоделюванні міжклітинного матриксу та деградації колагену в покришці атеросклеротичної бляшки. Підвищена експресія ММП, особливо у вразливих бляшках, асоціюється з витонченням фіброзного шару та зростанням ризику її розриву, що є безпосереднім тригером гострого коронарного синдрому або ішемічного інсульту [22].

При атеросклерозі внаслідок ендотеліальної дисфункції та хронічної імунозапальної активації відбувається підвищена експресія ММП у макрофагах, Т-лімфоцитах і гладком'язових клітинах медії.

При атеросклерозі, внаслідок ендотеліальної дисфункції та хронічної імунозапальної активації, відбувається підвищена експресія матриксних металопротеїназ (ММП) у макрофагах, Т-лімфоцитах та гладком'язових клітинах медії судинної стінки. Ініціація цього процесу зумовлена активацією транскрипційних факторів NF- κ B та AP-1, які регулюють транскрипцію генів ММП і сприяють зростанню їх синтезу. Важливим механізмом також є стимуляція Toll-подібних рецепторів (TLR-2, TLR-4) під впливом окиснених ліпопротеїнів низької щільності та продуктів апоптозу, що запускає внутрішньоклітинні сигнальні каскади, спрямовані на активацію експресії ММП. Додатково, прозапальні цито-

кіни, зокрема IL-1 β , IL-6, TNF- α), взаємодіючи зі специфічними рецепторами клітин-мішеней, активують МАРК-сигнальний шлях, який підсилює транскрипційну активність та підтримує хронічний запальний стан у судинній стінці. Сукупна дія цих механізмів призводить до інтенсифікації деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу, ремоделювання судинної стінки та прогресування атеросклеротичного процесу.

У біохімічному аспекті надмірна активність матриксних металопротеїназ ММП-2 та ММП-9 відіграє ключову роль у дестабілізації атеросклеротичної бляшки та прогресуванні судинного ураження. Підвищений протеолітичний потенціал цих ферментів зумовлює деградацію колагену I та III типу, які формують структурний каркас і забезпечують механічну міцність фіброзної покрити бляшки. Одночасно відбувається розщеплення ламініну та еластину, що призводить до зниження еластичності й стабільності судинної стінки. Додатково, у процесі деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу вивільняються біоактивні фрагменти, які володіють проатерогенними властивостями, здатні стимулювати локальну запальну реакцію та посилювати активацію клітинних елементів у бляшці, створюючи умови для подальшого ремоделювання та ускладнень атеросклеротичного процесу.

Синтез і активація ММП значною мірою зумовлені дією прозапальних цитокінів - IL-1 β , IL-6, TNF- α). Ці медіатори стимулюють продукцію ММП і підтримують хронічне запалення в судинній стінці, формуючи патогенетичне «замкнене коло»

Таблиця 1

Біомаркери генералізованого атеросклерозу, їх механізми та прогностичне значення

Біомаркер	Механізм дії	Клінічне та прогностичне значення
ММП-2	Деградація колагену IV типу та еластину; ремоделювання ECM; активується під дією цитокінів і оксидативного стресу	Підвищений рівень асоційований з витонченням фіброзної покритишки та ризиком розриву бляшки [22]
ММП-9	Протеоліз колагену I/III типів; активація каскадів запалення; стимуляція неоангіогенезу в бляшці	Маркер нестабільності бляшок і предиктор ГКС та інсульту [24]
IL-6	Активація NF- κ B та JAK/STAT-сигналіну; стимуляція синтезу hs-CRP у печінці	Підвищений рівень пов'язаний із MACCE та швидким прогресом атеросклерозу [23]
IL-1 β	Активація NLRP3-інфламасоми; стимуляція ММП і PAI-1	Маркер "залишкового запального ризику" після стандартної терапії [23]
TNF- α	Активація апоптозу ендотеліоцитів; стимуляція адгезивних молекул (VCAM-1, ICAM-1)	Погіршення ендотеліальної функції, прискорення прогресу бляшки [23]
ТАП	Ініціює перетворення плазміногену на плазмін; лізис фібрину	Знижена активність асоційована з тривалими тромбозами та ішемічними подіями [25]
PAI-1	Інгібує tPA та uPA; антифібринолітична дія	Підвищений рівень — незалежний фактор ризику повторних тромбозів і ремоделювання ECM [25]

деструкції бляшки. IL-6 додатково індукує синтез hs-CRP, тоді як TNF- α сприяє апоптозу клітин покритишки, посилюючи її стоншення [23].

Додаткову роль у дестабілізації атеросклерозу відіграє дисбаланс фібринолітичної системи. Надлишкова концентрація інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) у поєднанні зі зниженою активністю тканинного активатора плазміногену (ТАП) призводить до стійкої тромбогенності поверхні бляшки та сприяє формуванню оклюзивних тромбів. Дисбаланс у бік підвищення PAI-1 асоційований із зростанням ризику повторних подій після інфаркту міокарда та хірургічних втручань на судинах.

У таблиці 1 наведено узагальнену інформацію щодо основних біомаркерів, їх патогенетичних механізмів та прогностичного значення.

Висновки та перспективи

Ключовими біомаркерами, що інтегрально відображають активність провідних патогенетичних механізмів генералізованого атеросклерозу, є матриксні металопротеїнази.

ротейнази - насамперед ММП-2 та ММП-9, які здійснюють контроль над деградацією компонентів екстрацелюлярного матриксу, зумовлюючи ремоделювання та зниження стабільності судинної стінки; прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α), що формують і підтримують хронічний запальний мікросередовище, активуючи ключові сигнальні каскади NF- κ B, AP-1 та MAPK; а також регулятори фібринолізу - тканинний активатор плазміногену (ТАП) та інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1), співвідношення між якими визначає фібринолітичний потенціал і схильність до тромбоутворення. Комплексне дослідження цих маркерів не лише поглиблює розуміння патофізіології атеросклеротичного процесу, але й створює підґрунтя для розробки персоналізованих діагностичних алгоритмів, точного прогнозування клінічного перебігу та впровадження таргетних терапевтичних стратегій, спрямованих на модифікацію ключових ланок патологічного каскаду.

ММП-2 і ММП-9, активуючись під впливом прозапальних медіаторів, прискорюють деградацію колагену та еластину фіброзної покривки атеросклеротичної бляшки, знижуючи її механічну стабільність та підвищуючи ризик розриву. Прозапальні цитокіни формують самопідтримувальне коло активації запалення, залучаючи транскрипційні фактори NF- κ B, AP-1 та MAPK-залежні шляхи. Дисбаланс фібринолітичної системи, зумовлений надмірною експресією PAI-1 та зниженням активності ТАП, сприяє пролонгованій оклюзії судинного русла та прогресуванню ішемічного ушкодження.

Комплексна оцінка цих біомаркерів дозволяє більш точно стратифікувати ризик у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом, прогнозувати перебіг захворювання та підбирати індивідуалізовані терапевтичні стратегії. Таргетна модуляція активності ММП, прозапальних цитокінів і фібринолітичних факторів розглядається як перспективний напрям вторинної профілактики, особливо у хворих з поєднаними формами атеросклеротичного уражен-

ня серцево-судинної та цереброваскулярної систем.

Отже, впровадження біомаркерно-орієнтованого підходу в сучасну клінічну практику становить перспективний напрям оптимізації ведення пацієнтів з генералізованим атеросклерозом. Така стратегія створює передумови для більш точної стратифікації серцево-судинного ризику, раннього виявлення субклінічних змін, об'єктивного моніторингу перебігу захворювання та своєчасної корекції терапевтичної тактики з урахуванням індивідуальних патофізіологічних особливостей пацієнта. Інтеграція результатів біомаркерного аналізу у комплексну систему діагностично-прогностичної оцінки має потенціал не лише підвищити ефективність лікування та профілактики, але й суттєво знизити глобальний тягар серцево-судинних захворювань, сприяючи покращенню клінічних наслідків і раціональному використанню ресурсів охорони здоров'я.

References/Література

1. Di Cesare M, McGhie DV, Perel P, Mwangi J, Taylor S, Pervan B, et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024;19(1).
2. Meiliana A, Wijaya A. The Changing Face of Atherosclerosis. *Indones Biomed J*. 2023 Jun 26;15(3):194-221.
3. Zhao Y, Liu L, Fan W, Qi M, Liao B. Global burden trends and future predictions of ischemic heart disease attributable to air pollution in people aged 60?years and older, 1990-2021. *Front Public Heal*. 2025 Jul 4;13:1598092.
4. Cardiovascular diseases [Internet]. [cited 2025 Aug 22]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases?utm_source#tab=tab_1
5. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023 Dec 1;44(45):4752-67.
6. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024 May;403:2133-61.
7. Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun D, Herrington S,

- Wright FL. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Clin Ther. 2023 Nov 1;45(11):1087-91.
8. Li Z, Yang Y, Wang X, Yang N, He L, Wang J, et al. Comparative analysis of atherosclerotic cardiovascular disease burden between ages 20-54 and over 55 years: insights from the Global Burden of Disease Study 2019. BMC Med. 2024 Dec 1;22(1).
 9. Conceptual Approaches to the Introduction of Compulsory Health Insurance for the Population in Ukraine. Eur Sci e-Journal. 2022;
 10. Konig M, Palmer K, Malsch C, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Polyvascular atherosclerosis and renal dysfunction increase the odds of cognitive impairment in vascular disease: findings of the LipidCardio study. Eur J Med Res. 2024 Dec 1;29(1):1-10.
 11. Breathett K, O'Brien EC, Allen N. Cardiovascular Epidemiology: From Findings to Impact. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2025 Jun 1;18(6):12347.
 12. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Kavousi M, et al. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):4019-62.
 13. Thierstein L, Pereira-Macedo J, Duarte-Gamas L, Reis P, Myrcha P, Andrade JP, et al. Polyvascular Disease Influences Long-Term Cardiovascular Morbidity in Carotid Endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2024 May 1;102:236-43.
 14. Zilinyi RS, Alsaloum M, Snyder DJ, Raja A, Mintz AJ, Sethi SS, et al. Surgical and Endovascular Therapies for Below-the-Knee Peripheral Arterial Disease: A Contemporary Review. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2024 Mar 1;3(3).
 15. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 3;145(18):E895-1032.
 16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, B?hm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627-39.
 17. Alekryan BG, Karapetyan NG, Alekryan BG, Karapetyan NG. A Multidisciplinary Approach in Selecting Treatment Strategies in Patients with Aortic and Peripheral Artery Diseases. 2024 Apr 18;
 18. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(9):1512-31.
 19. He Z, Luo J, Lv M, Li Q, Ke W, Niu X, et al. Characteristics and evaluation of atherosclerotic plaques: an overview of state-of-the-art techniques. Front Neurol. 2023;14:1159288.
 20. Tanase DM, Valasciuc E, Anton IB, Gosav EM, Dima N, Cucu AI, et al. Matrix Metalloproteinases: Pathophysiologic Implications and Potential Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. Biomol 2025, Vol 15, Page 598. 2025 Apr 17;15(4):598.
 21. Hey S, Linder S. Matrix metalloproteinases at a glance. J Cell Sci. 2024 Jan 1;137(2).
 22. Bruuninger H, Kruger S, Bacmeister L, Nystrum A, Eyerich K, Westermann D, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. Vol. 118, Basic Research in Cardiology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023.
 23. Altyar AE, Bhardwaj S, Ghaboura N, Kaushik P, Alenezi SK, Mantargi MJS, et al. Role of IL-2, IL-6, and TNF-? as Potential Biomarkers in Ischemic Heart Disease: A Comparative Study of Patients with CAD and Non-CAD. Med Sci 2025, Vol 13, Page 40. 2025 Apr 4;13(2):40.
 24. Liu B, Su L, Loo SJ, Gao Y, Khin E, Kong X, et al. Matrix metalloproteinase 9 contributes to the beginning of plaque and is a potential biomarker for the early identification of atherosclerosis in asymptomatic patients with diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15.
 25. Dai W, Zhang H, Lund H, Zhang Z, Castleberry M, Rodriguez M, et al. Intracellular tPA-PAI-1 interaction determines VLDL assembly in hepatocytes. Science (80-). 2023 Sep 1;381(6661).

*Вперше надійшла до редакції 08.06.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*