

УДК: 618.3-06:616.12-008.331.1

## СИНТЕЗ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ФАГОЦИТАМИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

© И. А. Панова, А. И. Малышкина, А. В. Кудряшова, Д. А. Хлипунова, Е. А. Рокотянская, Л. А. Сытова

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» МЗ РФ, Иваново

■ Развитие гипертензивных расстройств у беременных сочетается с усилением функциональной активности клеток врожденного иммунитета. RT-PCR-исследование синтеза MMP-2, -9 и TIMP-1, -2 фагоцитами периферической крови выявило достоверное повышение уровня экспрессии мРНК MMP-9 нейтрофилами у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), а также мРНК TIMP-1 и TIMP-2 моноцитами при ХАГ и преэклампсии.

■ **Ключевые слова:** беременность; гипертензивные расстройства; матриксные металлопротеиназы; нейтрофилы; моноциты.

## SYNTHESIS OF THE MATRIX METALLOPROTEINASES AND ITS INHIBITORS BY PERIPHERAL BLOOD PHAGOCYTES OF WOMEN WITH HYPERTENSION DISORDERS

© I. A. Panova, A. I. Malyshkina, A. V. Kudryashova, D. A. Khlipunova, E. A. Rokotyanskaya, L. A. Sytova

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V. N. Gorodkova, Ivanovo, Russia;

■ Development of the hypertension disorders in pregnant women is associated with the increase of the functional activity of innate immunity cells. RT-PCR assessment of the MMP-2 and TIMP-1 synthesis by peripheral blood phagocytes showed the significant elevation of the MMP-9 mRNA expression by neutrophils in women with chronic arterial hypertension (CAH) and TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression by monocytes in women with CAH and preeclampsia.

■ **Key words:** pregnancy; hypertension disorders; matrix metalloproteinases; neutrophils; monocytes.

### Введение

Многие десятилетия гипертензивные расстройства у беременных остаются актуальной проблемой в акушерстве, поскольку являются одной из основных причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденных. Несмотря на особое внимание к проблеме патофизиологии гипертензии беременных во всем мире, в настоящее время вопросы механизмов развития данной патологии остаются спорными. Результаты последних исследований доказано, что в развитии гипертензии у беременных существует несколько этиологических факторов: неполноценная инвазия трофобласта и трансформации спиральных артерий, плацентарная ишемия, оксидантный стресс, генетическая предрасположенность [1], а также иммунологическая дезадаптация к новому для организма физиологическому состоянию [6]. При беременности, осложнившейся преэклампсией, отмечается дисбаланс функциональной активности гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов, продукции про- и противовоспалительных цитокинов, активация системы комплемента [2, 3]. Эти изменения отра-

жают формирование системного воспалительного ответа, частью которого при артериальной гипертензии у беременных является эндотелиальная дисфункция. Ее развитие сопровождается усилением сосудистой проницаемости, вследствие повышения экспрессии эндотелиоцитами молекул адгезии и усиленной продукции матриксных металлопротеиназ (ММР) [4]. Ранее нами было показано, что у женщин с гипертензивными нарушениями усиливаются адгезионные свойства циркулирующих нейтрофилов, определяющиеся повышенной экспрессией молекул CD49b, CD31 и CD56, и данные изменения наиболее выражены у беременных с преэклампсией [5, 7]. Исследование синтеза и продукции лейкоцитами ММР и их тканевых ингибиторов (ТИМР) представляет особый интерес, так как именно эти молекулы обеспечивают протеолиз компонентов внеклеточного матрикса, облегчая миграцию клеток и их прохождение через базальную мембрану сосуда [19]. Повышение уровня MMP-9 в сыворотке крови у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности отмечалось исследователями неоднократно [8, 9, 18]. Кроме того,

повышенный уровень ММР-9 в плазме крови отмечался и у больных с эссенциальной гипертензией [9]. Наряду с этим, у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности отмечался сниженный уровень TIMP-1 и TIMP-2 по сравнению с показателями женщин без акушерской патологии [8]. Особый интерес, по нашему мнению, представляет изучение продукции ММР и TIMP клетками врожденного иммунитета у беременных с гипертензией. В этом случае нам предоставляется возможность оценить протеолитическую активность моноцитов и нейтрофилов, способствующую их экстравазации с развитием локальной воспалительной реакции.

*Цель исследования:* выявить особенности синтеза моноцитами и нейтрофилами матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9) и их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2) у женщин с различными формами гипертензивных расстройств при беременности.

## Методика

Обследовано 68 беременных женщин в 24–37 недель беременности. Из них: контрольная группа — 20 женщин с неосложненным течением гестации, первая группа — 22 беременные женщины с преэклампсией, вторая группа — 14 женщин с хронической артериальной гипертензией, третья группа — 12 беременных с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией.

Все группы обследованных были сопоставимы по паритету и социальному статусу. Средний возраст женщин с ХАГ ( $32,51 \pm 0,61$  лет) и с ХАГ с присоединившейся ПЭ ( $31,73 \pm 0,72$  лет) оказался достоверно выше, чем в группе женщин с ПЭ ( $28,82 \pm 0,63$  лет) и в контрольной группе ( $27,36 \pm 0,60$  лет) ( $p < 0,05$  во всех случаях). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям достоверно чаще отмечалась у всех беременных с гипертензивными нарушениями — у 30,1 % женщин в первой группе, у 70,2 % во второй группе, у 64,6 % в третьей группе, в контрольной группе — лишь у 12,5 % обследованных ( $p < 0,05$  во всех случаях). Из экстрагенитальной патологии у беременных первой, второй и третьей групп по сравнению с группой контроля отмечена более высокая частота заболеваний мочевыводящих путей, желчевыводящих путей и ожирения ( $p < 0,05$  во всех случаях). Заболевания щитовидной железы чаще имели женщины с ХАГ по сравнению с первой группой и группой контроля ( $p = 0,001$  в обоих случаях). Нарушение менструальной функции в анамнезе также чаще отмечалось у женщин второй и третьей групп по сравнению с первой и контрольной

группами ( $p < 0,05$  во всех случаях). Среди осложнений настоящей беременности у всех женщин с гипертензивными расстройствами достоверно чаще относительно группы контроля отмечались острые или обострение хронических заболеваний мочевыводящих путей ( $p < 0,05$  во всех случаях). Фетоплацентарная недостаточность диагностировалась у 86,8 % беременных первой и у 86,2 % второй групп, что было достоверно чаще, чем у женщин второй (42,4 %) и контрольной (8,1 %) групп ( $p < 0,05$  во всех случаях). Частота преждевременных родов была наибольшей у обследованных с ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с женщинами с ХАГ и контрольной группой ( $p < 0,05$  во всех случаях). Средний гестационный срок на момент родоразрешения у женщин первой группы составил  $33,16 \pm 0,34$  недели, у женщин второй группы —  $37,45 \pm 0,25$  недели, у обследованных третьей группы —  $33,14 \pm 0,43$  недели. У всех женщин контрольной группы роды были своевременными (в  $39,02 \pm 0,13$  недели) ( $p < 0,05$  во всех случаях). Новорожденные женщин первой и третьей групп по тяжести состояния при рождении чаще находились в отделении детской реанимации в отличие от женщин второй и контрольной групп и имели меньшие массовые показатели ( $p < 0,05$  во всех случаях). Асфиксия, задержка внутриутробного развития и гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы так же чаще встречались у детей женщин первой и третьей групп по сравнению со второй и контрольной группами ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Материалом для исследования являлась периферическая венозная кровь. Выделение клеток осуществлялось в двойном градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,078 и d-1,114). В интерфазе между фиколл-урографин плотностью d-1,078 и d-1,114 собирались нейтрофилы. В интерфазе среда 199 — фиколл-урографин d-1,078 собирали кольцо клеток, содержащее лимфоциты и моноциты. Чистую фракцию моноцитов отделяли методом позитивной магнитной сепарации с использованием Dynabeads CD14 (Invitrogen, Норвегия). Процедура выделения тотальной РНК из моноцитов и нейтрофилов проводили стандартным гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформ методом с использованием набора реагентов «Онкоскрин» ООО «ГеноТехнология» (Россия). Количественное определение экспрессии мРНК ММР-2, ММР-9, TIMP-1 и TIMP-2 моноцитами и нейтрофилами периферической крови осуществляли методом полимеразной цепной реакции в масштабе реального времени (RT-PCR) с помощью коммерческих наборов ферментов, праймеров, зондов и стандартов производства

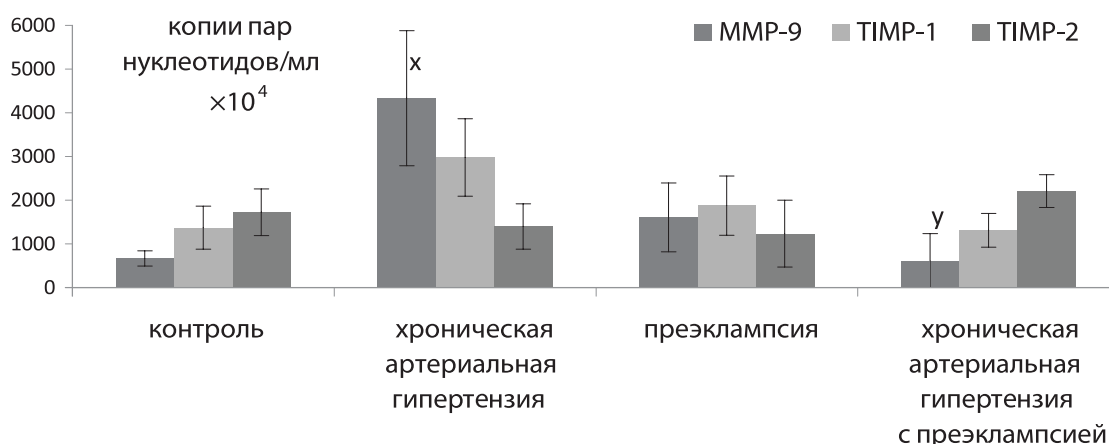


Рис. 1. Характер экспрессии мРНК MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 в популяции нейтрофилов у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл  $\times 10^4$ ). x — коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x —  $p < 0,05$ ; xx —  $p < 0,01$ ); y — коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ

ООО «Синтол» (Москва, Россия) на амплификаторе с оптической насадкой iCycler iQ (BIO-RAD Laboratories, США). Количество определенных копий пар нуклеотидов специфического гена делили на количество копий пар  $\beta 2$ -микроглобулина для получения нормализованного значения экспрессии гена. Результаты представлены как нормализованное значение специфического гена  $\times 10^3$ /мкл для всех изученных генов.

Математическая обработка полученных результатов исследования проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивалась по t-критерию (Стьюдента) и непараметрическому критерию U (Манна–Уитни). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2010» и «Statistica for Windows 6.0».

## Результаты исследования

Проведенные нами исследования показали, что в контрольной группе практически отсутствовал синтез MMP-2 моноцитами, в то время как при всех формах гестационных гипертензивных расстройств отмечался невысокий уровень продукции MMP-2 моноцитами. Так у женщин первой группы уровень мРНК MMP-2 составил  $0,09 \pm 0,06$  копий пар/мл  $\times 10^4$ , второй группы —  $2,28 \pm 1,95$  копий пар/мл  $\times 10^4$ , третьей группы —  $0,17 \pm 0,12$  копий пар/мл  $\times 10^4$ . Уровень продукции MMP-2 нейтрофилами был сопоставим во всех сравниваемых группах и не имел достоверно значимых различий, однако при неосложненном

течении беременности синтез MMP-2 нейтрофилами отмечался в 80% случаев ( $2,99 \pm 1,02$  копий пар/мл  $\times 10^4$ ), при ПЭ — у 54% ( $7,21 \pm 4,80$  копий пар/мл  $\times 10^4$ ), при ХАГ — у 50% ( $2,30 \pm 1,88$  копий пар/мл  $\times 10^4$ ), при ХАГ с ПЭ — у 57% обследованных ( $10,95 \pm 10,83$  копий пар/мл  $\times 10^4$ ) ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Анализ изменений синтеза MMP-9 и ингибиторов матриксных протеиназ нейтрофилами в исследуемых группах женщин показал, что при ПЭ по сравнению с контрольной группой отсутствовали достоверные отличия в уровне синтеза мРНК MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 ( $p > 0,05$  во всех случаях), однако отмечена выраженная тенденция к усилению синтеза мРНК MMP-9 (рис. 1). В популяции моноцитов у женщин с ПЭ выявлено достоверное повышение экспрессии мРНК TIMP-1 и TIMP-2 в отличие от группы контроля ( $p = 0,03$  и  $p = 0,01$  соответственно), изменений в интенсивности синтеза мРНК MMP-9 при ПЭ нами не выявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Только при ХАГ по сравнению с показателем группы контроля отмечалось достоверное повышение уровня мРНК MMP-9 в популяции нейтрофилов ( $p = 0,04$ ), а также повышение синтеза мРНК TIMP-1 и TIMP-2 в популяции моноцитов ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$  соответственно) (рис. 1, рис. 2). Достоверных изменений в экспрессии мРНК TIMP-1 и TIMP-2 в популяции нейтрофилов и мРНК MMP-9 в популяции моноцитов у женщин с ХАГ нами выявлено не было ( $p > 0,05$  во всех случаях).

В группе женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ, так же как и у женщин первой группы, в популяции нейтрофилов достоверных отличий в уровне синтеза мРНК MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2

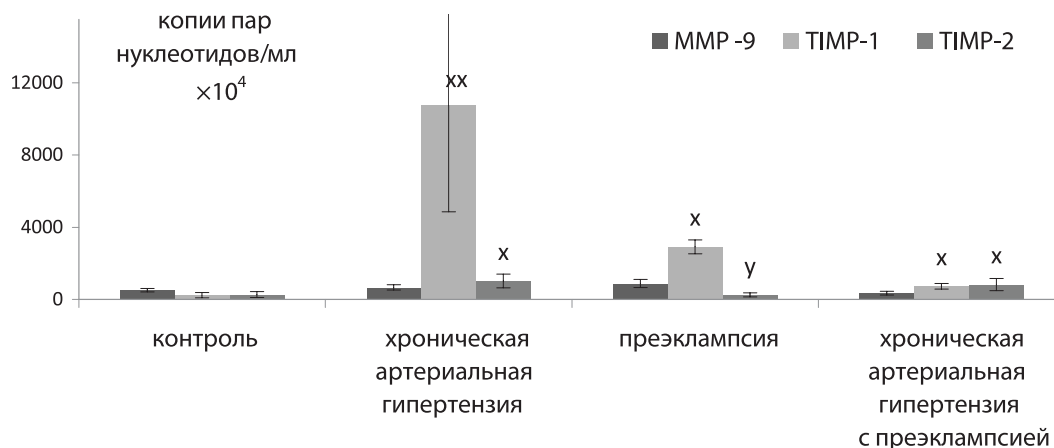


Рис. 2. Характер экспрессии мРНК MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 в популяции моноцитов у беременных с гипертензивными расстройствами (копии пар нуклеотидов/мл  $\times 10^4$ ). x — коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой (x —  $p < 0,05$ ; xx —  $p < 0,01$ ); y — коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с группой ХАГ

по сравнению с группой контроля нам выявить не удалось ( $p > 0,05$  во всех случаях) (рис. 1). В популяции моноцитов у данной группы женщин в отличие от контрольной группы выявлено достоверное повышение экспрессии мРНК TIMP-1 и TIMP-2 ( $p = 0,01$  и  $p = 0,03$  соответственно) при отсутствии достоверных изменений синтеза мРНК MMP-9 ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Сравнение показателей в группах между собой показало, что у женщин с ПЭ относительно показателей женщин с ХАГ в популяции моноцитов был достоверно снижен уровень мРНК TIMP-2 ( $p = 0,01$ ), а также имелись выраженные тенденции к снижению экспрессии мРНК TIMP-1 моноцитами и мРНК MMP-9 нейтрофилами ( $p > 0,05$  в обоих случаях). Показатели экспрессии мРНК TIMP-1 и TIMP-2 нейтрофилами и мРНК MMP-9 моноцитами в группах женщин с ПЭ и женщин с ХАГ практически не различались ( $p > 0,05$  во всех случаях).

Исследуемые показатели в группе женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ отличались от соответствующих показателей в группе женщин с ПЭ только наличием выраженной тенденции к снижению уровня синтеза мРНК MMP-9 популяцией нейтрофилов ( $p > 0,05$ ). Уровень синтеза мРНК TIMP-1, -2 нейтрофилами, а также мРНК MMP-9, TIMP-1, -2 моноцитами в данных группах значительно не различался ( $p > 0,05$  во всех случаях).

При ХАГ с присоединившейся ПЭ относительно показателей женщин с ХАГ были выявлены более низкий уровень мРНК MMP-9 в нейтрофилах ( $p = 0,03$ ) и выраженная тенденция к снижению уровня мРНК TIMP-1 в популяции моноцитов ( $p > 0,05$ ). Уровень экспрессии мРНК TIMP-1, -2 нейтрофилами, мРНК TIMP-2

и MMP-9 моноцитами у женщин с ХАГ и с ХАГ с ПЭ достоверно не различался ( $p > 0,05$  во всех случаях).

### Обсуждение результатов

Как показывает анализ данных литературы, в настоящее время нет единого мнения о значимости ММР и их ингибиторов в патогенезе гипертензивных расстройств при беременности. В ряде случаев при преэклампсии отмечалось усиление активности ММР-2 и ММР-9 [14, 16]. Другие исследователи отмечали высокие уровни про-ММР-9 и коэффициента про-ММР-9/TIMP-1, а также ассоциацию с полиморфизмом гена ММР-9 только у женщин с гестационной гипертензией, но не с преэклампсией [15]. Наряду с этим имеются работы, в которых достоверных различий в уровнях про-ММР-2 и ММР-2 между пациентами с гестационной гипертензией, с преэклампсией и беременными женщинами с нормальным артериальным давлением не отмечалось [11, 12]. Кроме того, некоторые исследования не показали статистической разницы в уровне TIMP-1 и TIMP-2 между женщинами с преэклампсией и без акушерской патологии [11].

Проведенное нами исследование не характеризует общий уровень активности ММР и их ингибиторов при гестационных гипертензивных расстройствах, но позволяет оценить протеолитическую активность основных участников воспалительной реакции — моноцитов и нейтрофилов. Как известно, пределы клеточной миграции во многом определяются плотностью структуры экстрацеллюлярного матрикса и способностью мигрирующих клеток к протеолиту его компонентов.



Нами было установлено, что у женщин с различными формами гипертензивных расстройств при беременности отсутствовали достоверные различия в синтезе мРНК ММР-2, TIMP-1, TIMP-2 нейтрофилами по сравнению с показателями при неосложненной беременности, и только у беременных с ХАГ в периферической крови синтез ММР-9 нейтрофилами был повышен. Ранее проведенные нами исследования показали, что для нейтрофилов беременных с ХАГ, в отличие от женщин с преэклампсией, было характерно усиление экспрессии молекул, определяющих и ранние, и поздние этапы адгезии клеток к эндотелию [5, 7]. Подобное сочетание двух факторов, вероятно, способствует усилению трансмиграции нейтрофилов и последующему развитию воспалительной реакции в периваскулярном пространстве.

При всех видах гипертензивных расстройств у беременных нами не было выявлено достоверных изменений в продукции ММР моноцитами. Более того, нами было установлено, что в данной популяции клеток усилен синтез их ингибиторов — TIMP-1 и TIMP-2. Однако в группах женщин с гипертензивными нарушениями отмечался слабый синтез ММР-2 моноцитами, который практически полностью отсутствовал в контрольной группе. В литературе имеются данные, что совместное культивирование моноцитов с клетками эндотелия в экспериментальных условиях вызывает усиление экспрессии ими ММР-2, -9, а так же TIMP-1, -2 с нарушением их баланса [13]. Возможно контактное взаимодействие, усиленное за счет экспрессии адгезионных молекул, определяет этот же механизм стимуляции синтеза ММР-2 моноцитами при гипертензии у беременных. Наряду с этим мы отмечали повышенный уровень продукции TIMP-1, следовательно, можно говорить о том, что при ХАГ и ПЭ существует строгий контроль над протеолитической активностью моноцитов. Суммируя эти данные с полученными нами ранее минимальными изменениями в экспрессии молекул адгезии моноцитами [3], можно предположить, что при беременности, осложненной ПЭ, активированные моноциты остаются циркулировать в кровяном русле, способствуя тем самым развитию системной воспалительной реакции.

Полученные нами результаты свидетельствуют о важной роли ММР-9, продуцируемой нейтрофилами в развитии патологических реакций у беременных с ХАГ. Это хорошо согласуется с данными о его значимости в патогенезе эссенциальной гипертензии [9]. Как известно, участие ММР в развитии гипертензии обусловлено их влиянием на вазоактивные свойства и архитектуру

стенок сосудов. Мощная протеолитическая активность ММР в отношении белков внеклеточного матрикса и способность ингибировать поступление  $\text{Ca}^{2+}$  из внеклеточного пространства внутрь клеток влияет на эндотелиоциты и миоциты сосудистой стенки, вызывая значительную вазодилатацию [17]. С другой стороны, являясь мембраносвязанным эндотелин-превращающим ферментом (ECE), ММР участвует в расщеплении большого эндотелина (Big-ЭТ) с образованием мощного вазоконстриктора эндотелина, а также в расщеплении моноцитарного хемотаксического белка-3, способствуя тем самым развитию вазоспазма [10]. Снижение активности вазорелаксирующих факторов объясняется расщеплением под действием ММР и инактивацией вазодилатирующих пептидов, связанных с геном кальцитонина [10]. Еще одним потенциальным механизмом формирования гипертензии может выступать непосредственное деструктивное воздействие ММР на белки компонентов внеклеточного матрикса и белки базальных мембран за счет разрушения коллагена-1, а также способность активировать хемотаксис лейкоцитов [8]. Все это способствует повышению сосудистой проницаемости и миграции активированных лейкоцитов в периваскулярное пространство, что еще больше усиливает явления эндотелиальной дисфункции и вазоспазма. В свою очередь, активированные нейтрофилы способствуют усилению продукции ММР в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, усугубляя тем самым механизмы развития гипертензии.

Работа поддержана Грантом Президента РФ № МК-6885.2015.7

Статья представлена С. А. Сельковым,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
2. Каспарова А. Э., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Сус Л. А. Современные представления о патогенетических механизмах развития преэклампсии при беременности (обзор литературы). Вестник СурГУ. Медицина. 2011; 1 (7): 50–6.
3. Кудряшова А. В., Панова И. А., Хлипунова Д. А., Смирнова Е. В. Продукция провоспалительных цитокинов и изменение экспрессии молекул адгезии у беременных с гипертензивными нарушениями. Цитокины и воспаление. 2014; 13 (1): 103.
4. Лупач Н. М., Хлудеева Е. А., Потапов В. Н., Лукьянов П. А. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус

- и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Тихоокеанский медицинский журнал. 2010; 4: 71–4.
5. Панова И.А., Кудряшова А.В., Хлипунуова Д.А., Смирнова Е.В., Рокотянская Е.А. Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии. Российский иммунологический журнал. 2014; 8 (17): 360–63.
  6. Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Панова И.А., Кудряшова А.В., Анциферова Ю.С., Кулида Л.В. Иммунные механизмы развития гестоза. Иваново; 2008.
  7. Хлипунуова Д.А., Панова И.А., Кудряшова А.В. Попова И.Г. Экспрессия молекул межклеточной адгезии и эндотелиальная дисфункция у беременных женщин с гипертензивными нарушениями. Мать и Дитя в Кузбассе. 2014; 2: 123–26.
  8. Ab Hamid J., Mohtarrudin N., Osman M., Andi Asri A.A., Wan Hassan W.H., Aziz R. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 as potential biomarkers for gestational hypertension. Singapore Med Journal. 2012; 53 (10): 681–3.
  9. Derosa G., D'Angelo A., Ciccarelli L., Piccinni M.N., Pricolo F., Salvadeo S., Montagna L., Gravina A., Ferrari I., Galli S., Paniga S., Tinelli C., Cicero A.F. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. 2006; 13 (3): 227–31.
  10. Fernandez-Patron C., Radomski M.W., Davidge S.T. Vascular matrix metalloproteinase-2 cleaves big endothelin-1 yielding a novel vasoconstrictor. Circ Res. 1999; 85: 906–11.
  11. Galewska Z., Romanowicz L., Jaworski S., Bankowski E. Gelatinase matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 of the umbilical cord blood in preeclampsia. Clin Chem Lab Med. 2008; 46: 517–22.
  12. Lavee M., Goldman S., Daniel-Spiegel E., Shalev E. Matrix metalloproteinase-2 is elevated in midtrimester amniotic fluid prior to the development of preeclampsia. Reprod Biol Endocrinol. 2009; 7:85.
  13. Li Y.Q., Liu R., Xue J.H., Zhang Y., Gao D.F., Wu X.S., Wang C.X., Yang Y.B. Effects of monocyte-endothelium interactions on the expression of type IV collagenases in monocytes. Exp Ther Med. 2015; 9 (2): 527–32.
  14. Myers J.E., Merchant S.J., Macleod M., Mires G.J., Baker P.N., Davidge S.T. MMP-2 levels are elevated in the plasma of women who subsequently develop preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2005; 24: 103–15.
  15. Palei A.C., Sandrim V.C., Duarte G., Cavalli R.C., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension. Clin Chim Acta. 2010; 411 (11–12): 874–7.
  16. Poon L.C., Nekrasova E., Anastassopoulos P., Livanos P., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. Prenat Diagn. 2009; 29: 553–9.
  17. Raffetto J.D., Ross R.L., Khalil R.A. Matrix metalloproteinase-2 induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K<sup>+</sup> channels: Relevance to varicose vein formation. J. Vasc Surg. 2007; 45: 373–80.
  18. Tayebjee M.H., Karalis I., Nadar S.K., Beevers D.G., MacFadyen R.J., Lip G.Y. Circulating matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 levels in gestational hypertension. Journal of Hypertension. 2005; 18 (3): 325–9.
  19. Woodfin A., Voisin M.B. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. Nourshargh Curr Opin Hematol. 2010; 17 (1): 9–17.

## References

1. Aylamazyan E.K., Mozgovaya E.V. Gestoz: teoriya i praktika [Preeclampsia: theory and practice]. M.: MEDpress-inform; 2008. (in Russian).
2. Kasparova A.E., Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Sus L.A. Sovremennye predstavleniya o patogeneticheskikh mekhanizмах razvitiya preeklampsii pri beremennosti (obzor literatury) [Modern concepts of pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia during pregnancy (review of literature)]. Vestnik SurGU. Meditsina. 2011; 1 (7): 50–6. (in Russian).
3. Kudryashova A.V., Panova I.A., Khlipunova D.A., Smirnova E.V. Produktsiya provospalitel'nykh tsitokinov i izmenenie ekspressii molekul adgezii u beremennykh s gipertenzivnymi narusheniyami [The production of proinflammatory cytokines and changes in the expression of adhesion molecules in pregnant women with hypertensive disorders]. Tsitokiny i vospalenie. 2014; 13 (1): 103. (in Russian).
4. Lupach N.M., Khludeeva E.A., Potapov V.N., Luk'yanov P.A. Matriksnyye metalloproteinazy, oksidantnyy status i disfunktsiya endoteliya u lits s giperholesterinemiyei u patsientov s razlichnymi formami ishemiceskoy bolezni serdtsa [Matrix metalloproteinases, oxidative status and endothelial dysfunction in patients with hypercholesterolemia and in patients with various forms of ischemic heart disease]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 4: 71–4. (in Russian).
5. Panova I.A., Kudryashova A.V., Khlipunova D.A., Smirnova E.V., Rokotyanskaya E.A. Kharakteristika zrelosti i adgezi-onnoy sposobnosti neytrofilov pri preeklampsii [Characteristics of maturity and adhesion of neutrophils in preeclampsia]. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2014; 8 (17): 360–63. (in Russian).
6. Posiseeva L.V., Sotnikova N.Yu., Panova I.A., Kudryashova A.V., Antsiferova Yu.S., Kulida L.V. Immunnye mekhanizmy razvitiya gestoza [Immune mechanisms in the development of gestosis]. Ivanovo; 2008. (in Russian).
7. Khlipunova D.A., Panova I.A., Kudryashova A.V., Popova I.G. Ekspressiya molekul mezhkletochnoy adgezii i endotelial'naya disfunktsiya u beremennykh zhenshchin s gipertenzivnymi narusheniyami [Expression of intercellular adhesion molecules and endothelial dysfunction in pregnant women with hypertensive disorders]. Mat' i Ditya v Kuzbasse. 2014; 2: 123–26. (in Russian).
8. Ab Hamid J., Mohtarrudin N., Osman M., Andi Asri A.A., Wan Hassan W.H., Aziz R. Matrix metalloproteinase-9 and tis-

- sue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 as potential biomarkers for gestational hypertension. *Singapore Med Journal*. 2012; 53 (10): 681–3.
9. Derosa G., D'Angelo A., Ciccarelli L., Piccinni M.N., Pricolo F., Salvadeo S., Montagna L., Gravina A., Ferrari I., Galli S., Paniga S., Tinelli C., Cicero A.F. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. 2006; 13 (3): 227–31.
  10. Fernandez-Patron C., Radomski M.W., Davidge S.T. Vascular matrix metalloproteinase-2 cleaves big endothelin-1 yielding a novel vasoconstrictor. *Circ Res*. 1999; 85: 906–11.
  11. Galewska Z., Romanowicz L., Jaworski S., Bankowski E. Gelatinase matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 of the umbilical cord blood in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46: 517–22.
  12. Lavee M., Goldman S., Daniel-Spiegel E., Shalev E. Matrix metalloproteinase-2 is elevated in midtrimester amniotic fluid prior to the development of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7:85.
  13. Li Y.Q., Liu R., Xue J.H., Zhang Y., Gao D.F., Wu X.S., Wang C.X., Yang Y.B. Effects of monocyte-endothelium interactions on the expression of type IV collagenases in monocytes. *Exp Ther Med*. 2015; 9 (2): 527–32.
  14. Myers J.E., Merchant S.J., Macleod M., Mires G.J., Baker P.N., Davidge S.T. MMP-2 levels are elevated in the plasma of women who subsequently develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2005; 24: 103–15.
  15. Palei A.C., Sandrim V.C., Duarte G., Cavalli R.C., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension. *Clin Chim Acta*. 2010; 411 (11–12): 874–7.
  16. Poon L.C., Nekrasova E., Anastassopoulos P., Livanos P., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. 2009; 29: 553–9.
  17. Raffetto J.D., Ross R.L., Khalil R.A. Matrix metalloproteinase-2 induced venous dilation via hyperpolarization and activation of K<sup>+</sup> channels: Relevance to varicose vein formation. *J. Vasc Surg*. 2007; 45: 373–80.
  18. Tayebjee M.H., Karalis I., Nadar S.K., Beevers D.G., MacFadyen R.J., Lip G.Y. Circulating matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 levels in gestational hypertension. *Journal of Hypertension*. 2005; 18 (3): 325–9.
  19. Woodfin A., Voisin M.B. Recent developments and complexities in neutrophil transmigration. *Nourshargh Curr Opin Hematol*. 2010; 17 (1): 9–17.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Панова Ирина Александровна* — д.м.н., зав. отделом акушерства и гинекологии. ФГБУ «Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20.  
**E-mail:** ia\_panova@mail.ru.

*Малышкина Анна Ивановна* — д.м.н., директор ФГБУ «Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, Иваново, ул. Кузнецова, д. 124-301.

*Кудряшова Анна Владимировна* — д.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии. ФГБУ «Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

*Хлипунова Дарья Александровна* — аспирант. ФГБУ «Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20. **E-mail:** da\_shutka\_xa@mail.ru.

*Рокотьянская Елена Аркадьевна* — к.м.н., науч. сотр. отдела акушерства и гинекологии. ФГБУ «Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20.  
**E-mail:** rokotyanskaya.ea@mail.ru.

*Сытова Людмила Алексеевна* — к.м.н., доц. каф. акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. ФГБУ «Ив. НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20.  
**E-mail:** iniimid.immune@mail.ru.

*Panova Irina Aleksandrovna* — MD, head of the department of obstetrics and gynecology. "Ivanovo research Institute of maternity and childhood name V.N. Gorodkov". 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia.  
**E-mail:** ia\_panova@mail.ru.

*Malyshkina Anna Ivanovna* — Ph.D., Director "Ivanovo research Institute of maternity and childhood name V. N. Gorodkov" Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 153045, Ivanovo, Kuznetsova St., 124-301, Russia.

*Kudryashova Anna Vladimirovna* — doctor of biological science, senior scientific worker department of clinical immunology. "Ivanovo research Institute of maternity and childhood name V.N. Gorodkov". 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.

*Khlipunova Daria Aleksandrovna* — graduate student. "Ivanovo research Institute of maternity and childhood name V.N. Gorodkov". 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** da\_shutka\_xa@mail.ru.

*Rockatanskaya Elena Arkadyevna* — cand. of medical sciences, scientific co-employees of the Department of obstetrics and gynecology. "Ivanovo research Institute of maternity and childhood name V.N. Gorodkov". 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** rokotyanskaya.ea@mail.ru.

*Sytova Lyudmila Alekseevna* — cand. of medical sciences, associate prof., Department of obstetrics and gynecology, neonatology, anesthesiology and critical care medicine. "Ivanovo research Institute of maternity and childhood name V.N. Gorodkov". 153045, Ivanovo, Pobedy St., 20, Russia. **E-mail:** niimid.immune@mail.ru.