

СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-12 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

© Н.Ю. Яковлева, Е.Ю. Васильева, Л.В. Кузнецова, Е.С. Шелепова, Е.Л. Хазова, Е.А. Репинская

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Яковлева Н.Ю., Васильева Е.Ю., Кузнецова Л.В., и др. Содержание матриксной металлопротеиназы-12 при беременности, осложненной преэклампсией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 6. – С. 66–72. doi: 10.17816/JOWD66666-72

Поступила в редакцию: 02.10.2017

Принята к печати: 08.11.2017

■ **Актуальность.** Преэклампсия является наиболее сложной и важной проблемой акушерства, занимает третье место в структуре материнской смертности. До настоящего времени нет единого представления о механизмах развития данного патологического процесса. Изучение концентрации ММП-12 при беременности позволит определить ее возможную роль в развитии преэклампсии. **Цель исследования** — сравнить динамику концентрации матриксной металлопротеиназы-12 (ММП-12) при беременности, осложненной и не осложненной преэклампсией. **Материалы и методы.** Проспективное исследование двух групп женщин: основная группа — беременные ($n = 17$) с преэклампсией (умеренной ($n = 11$) и тяжелой ($n = 6$) степеней), группа сравнения — женщины, беременность которых не осложнилась преэклампсией ($n = 83$). Определялась концентрация матриксной металлопротеиназы-12 методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови в 11–13, 22–24, 32–34 недели гестации. **Результаты.** В группе беременных без преэклампсии отмечено резкое снижение концентрации ММП-12 от I триместра ко II ($p = 0,0001$) с последующим незначительным повышением к III триместру. В группе беременных женщин с преэклампсией установлено повышение концентрации от I триместра ко II ($p = 0,0001$). Показано значимое различие концентрации ММП-12 между группами в I триместре беременности ($p = 0,0001$). **Заключение.** Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о роли ММП-12 в начальных этапах плацентации.

■ **Ключевые слова:** преэклампсия; матриксные металлопротеиназы; матриксная металлопротеиназа-12; патогенез преэклампсии; биомаркеры; имплантация.

THE CONTENT OF MATRIX METALLOPROTEINASE-12 IN PREGNANCY COMPLICATED BY PREECLAMPSIA

© N.Yu. Yakovleva, E.Yu. Vasileva, L.V. Kuznetsova, E.S. Shelepova, E.L. Khazova, E.A. Repinskaya

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

For citation: Yakovleva NYu, Vasileva EYu, Kuznetsova LV, et al. The content of matrix metalloproteinase-12 in pregnancy complicated by preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):66-72. doi: 10.17816/JOWD66666-72

Received: 02.10.2017

Accepted: 08.11.2017

■ **Relevance.** Pre-eclampsia is the most difficult and important problem in obstetrics, it ranks third in the structure of maternal mortality. Until now, there is no single idea of the mechanisms of development of this pathological process. The study of the concentration of MMP-12 in pregnancy will determine its possible role in the development of pre-eclampsia. **Aim.** Compare the dynamics of the concentration of matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) in pregnancy complicated and not complicated by preeclampsia. **Materials and methods.** A prospective study of two groups of women: the main group is pregnant ($n = 17$) with preeclampsia (moderate ($n = 11$) and severe ($n = 6$)), the comparison group is women whose pregnancy was not complicated by preeclampsia ($n = 83$). The concentration of matrix metalloproteinase-12 was determined by the method of enzyme immunoassay in serum at 11–13, 22–24, 32–34 weeks of gestation. **Results.** In the group of pregnant women without preeclampsia, there was a sharp decrease in the concentration of MMP-12 from the I trimester to II ($p = 0.0001$), followed by a slight increase to the III trimester. In the group of pregnant women with pre-

eclampsia, an increase in the concentration from the I trimester to II ($p = 0.0001$) was established. A significant difference in the concentration of MMP-12 between groups in the first trimester of pregnancy was shown ($p = 0.0001$). **Conclusion.** Thus, the results of the study indicate the role of MMP-12 in the initial stages of placentation.

■ **Keywords:** preeclampsia; matrix metalloproteinases; matrix metalloproteinase-12; pathogenesis of preeclampsia; biomarkers; implantation.

Введение

Преэклампсия является наиболее сложной и важной проблемой акушерства, так как занимает третье место в структуре материнской смертности [1]. Частота преэклампсии колеблется от 1,4 до 23,2 % среди всех беременных, из них тяжелые формы развиваются у 8–10 % пациенток [2].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных патогенезу преэклампсии, до настоящего времени нет единого представления о механизмах развития данного патологического процесса. На сегодняшний день известно, что при преэклампсии наблюдается торможение миграции и глубины инвазии трофобласта. Поверхностное проникновение цитотрофобласта приводит к недостаточной перестройке спиральных маточных артерий что, в свою очередь, запускает каскад изменений: нарушение строения плаценты, дисфункцию эндотелия, патологическую жесткость сосудов, генерализованный сосудистый спазм, гиповолемию, гипоксию органов и тканей, в том числе маточно-плацентарного комплекса [3–7].

Формирование плаценты — инвазивный процесс, который связан с разрушением базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса. В данном процессе принимает участие ряд ферментов, в том числе матриксные металлопротеиназы (ММП). В настоящее время в литературе описано около 30 типов матриксных металлопротеиназ [8]. В плаценте представлено множество изоформ ММП. Большое внимание исследователей уделяется ММП 2-го и 9-го типов, показана их роль при беременности: они определяют ход имплантации, плацентации, влияют на инвазивную способность трофобласта в эндометрии [9–11]. Относительно ММП-12 в литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению при беременности [12–14]. Изучение концентрации ММП-12 при беременности позволит определить ее возможную роль в развитии преэклампсии.

Цель исследования — сравнить динамику концентрации матриксной металлопротеиназы-12 при беременности, осложненной и не осложненной преэклампсией.

Материалы и методы исследования

Настоящее проспективное исследование выполнено в отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: консультативно-диагностическом, патологии беременности, родовом с 2013 по 2015 г. В исследование включено 126 беременных женщин при сроке гестации 11–13 недель. Критерии включения: срок гестации 11–13 недель, возраст 19–42 года, подписание информированного согласия для участия в исследовании, одобренное этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка из протокола № 189 от 18.11.2013). Критерии исключения: осложненное течение I триместра беременности, многоплодная беременность, беременность, наступившая при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания в анамнезе и настоящее время, заболевания почек (гломерулонефрит), сахарный диабет независимо от типа, прием кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов прогестерона. 18 женщин (14,3 %) были исключены из исследования в связи с выявлением критериев исключения. По личным причинам 8 беременных женщин (6,3 %) со временем отказались от участия в исследовании. Закончили исследование 100 (79,4 %) женщин, которые составили две группы: основную группу — беременные ($n = 17$) с преэклампсией (умеренной [$n = 11$] и тяжелой [$n = 6$] степеней), группу сравнения — женщины, беременность которых не осложнилась преэклампсией ($n = 83$). Диагноз «преэклампсия» формировался в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10). Критерии тяжести преэклампсии оценивались согласно российским рекомендациям «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности» Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2013 г. [15].

В каждом случае оценивались соматический, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, родов, послеродового

периода, показатели здоровья новорожденных. Забор образцов крови из периферической вены для определения концентрации ММП-12 проводился в 11–13, 22–24, 32–34 недели гестации. Полученные пробы периферической крови отстаивали в течение двух часов при комнатной температуре, центрифугировали со скоростью 2500 об/мин в течение 20 минут. Сепарированные образцы сыворотки хранили в пластиковых пробирках типа «Эппендорф» до тестирования при температуре -35°C не более 6 месяцев. Концентрация матриксной металлопротеиназы-12 определялась на базе центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России методом иммуноферментного анализа ручной планшетной методикой с помощью набора MMP12 (ELISA, USCN).

Математическую обработку осуществляли с использованием программного пакета STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.).

Результаты исследования

Возраст обследованных беременных варьировал от 19 до 42 лет. Сравнительный анализ возраста женщин в обследованных группах не выявил достоверно значимых различий ($p < 0,1$). При анализе паритета родов обследуемых групп достоверных различий не установлено ($p < 0,1$). Индекс массы тела (ИМТ) у беременных женщин с преэклампсией составил $31,3 \pm 1,5 \text{ кг/м}^2$, у беременных без преэклампсии — $24,9 \pm 1,2 \text{ кг/м}^2$ и был достоверно ниже, чем у беременных основной группы ($p < 0,01$). У беременных с преэклампсией в 1,7 раза чаще встречалось ожирение. В основной группе ожирение отмечалось у 41,2 % беременных,

в группе сравнения — у 15,6 %. Также выявлено, что преэклампсия достоверно чаще развивалась во время предшествующих беременностей у женщин основной группы — 52,9 %, в группе сравнения она была у 6 % женщин (табл. 1).

При сравнении клинических проявлений преэклампсии определено, что в основной группе прибавка массы тела (ПМТ) за беременность составила $16,05 \pm 1,68 \text{ кг}$, что достоверно больше, чем в группе сравнения, — $10,97 \pm 1,7 \text{ кг}$ ($p < 0,05$). Также для основной группы характерна неравномерная прибавка массы тела. Артериальная гипертензия выявлялась у 100 % беременных с преэклампсией. Величина систолического артериального давления (АД) у беременных в основной группе колебалась от 135 до 150 мм рт. ст., в среднем составила $142 \pm 1,5 \text{ мм рт. ст.}$, а диастолического — от 90 до 109 мм рт. ст., в среднем — $99 \pm 0,7 \text{ мм рт. ст.}$, и была достоверно выше, чем у беременных группы сравнения (систолическое АД — $115,2 \pm 7,3 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое АД — $75,2 \pm 3,1 \text{ мм рт. ст.}$, $p < 0,01$). Отеки различной локализации осложнили течение беременности в 100 % случаев основной группы против 28,9 % случаев группы сравнения ($p < 0,01$) (табл. 2).

При оценке исхода родов и течения послеродового периода в группах наблюдения отмечено следующее. В основной группе чаще встречаются преждевременные роды — у 6 (35,3 %) женщин, в группе сравнения — у 11 (13,3 %) женщин беременность завершилась до 37 0/7 недели. Минимальный вес новорожденных при беременности, осложненной преэклампсией, составил 1200 г, при физиологически протека-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп наблюдения

Показатели	Основная группа ($n = 17$)		Группа сравнения ($n = 83$)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Возраст, годы	$30,1 \pm 4,8^*$		$29,8 \pm 4,3$	
Первобеременные	7	23,5	32	38,6
Первородящие повторнобеременные	3	17,6	15	18,1
Повторнородящие	7	58,9	36	43,3
ИМТ, кг/м^2	$31,3 \pm 1,5^{**}$		$24,9 \pm 1,2$	
Ожирение	10	41,2 ^{**}	28	15,6
Преэклампсия при предыдущей беременности	5	52,9 ^{**}	5	6
Примечание: * $p < 0,1$ между сравниваемыми группами, ** $p < 0,01$ между сравниваемыми группами				

Таблица 2

Клинические проявления симптомов преэклампсии в группах наблюдения

Показатели	Основная группа (n = 17)	Группа сравнения (n = 83)
ПМТ, кг	16,05 ± 1,68*	10,97 ± 1,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	142 ± 1,5**	115,2 ± 7,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	99 ± 0,7**	75,2 ± 3,1
Отеки	100 % (n = 17)**	28,9 % (n = 24)
Примечание: * $p < 0,05$ между сравниваемыми группами; ** $p < 0,001$ между сравниваемыми группами		

Таблица 3

Характеристика течения родов и послеродового периода групп наблюдения

Показатели	Основная группа (n = 17)	Группа сравнения (n = 83)
Срок родоразрешения, недели	35,6 ± 1,8*	38,5 ± 1,7
Масса тела новорожденных, г	2636 ± 927	3505 ± 544
Преждевременные роды	6 (35,3 %)*	11 (13,3 %)
Примечание: * $p < 0,05$ между сравниваемыми группами		

ющей беременности — 2170 г. Статистически значимых отличий в группах наблюдения по продолжительности родов, времени безводного промежутка, кровопотери выявлено не было. С первых суток послеродового периода в основной группе у 6 (35 %) женщин показатели систолического АД снизились до нормальных цифр, у 11 (65 %) родильниц в первые четверо суток уровни АД потребовали назначения гипотензивной терапии.

При статистической обработке значений концентрации ММП-12 используются непараметрические методы анализа. Данные характеризуются с помощью медианы и квартилей.

Анализ полученных данных в группах исследования показал следующие результаты.

В группе сравнения отмечено резкое снижение концентрации ММП-12 от I триместра ко II ($p = 0,0001$) с последующим незначительным повышением к III триместру: в 11–13 недель медиана значения концентрации ММП-12 соответствовала 0,93 нг/мл [0,76; 1,11], в 24–26 недель — 0,55 нг/мл [0,48; 0,65], в 32–34 недели — 0,61 нг/мл [0,55; 0,71]. Между II и III триместрами отмечено «слабое» различие ($p = 0,0006$) (рис. 1). Таким образом, динамика концентрации матриксной металлопротеиназы-12 при физиологической беременности демонстриру-

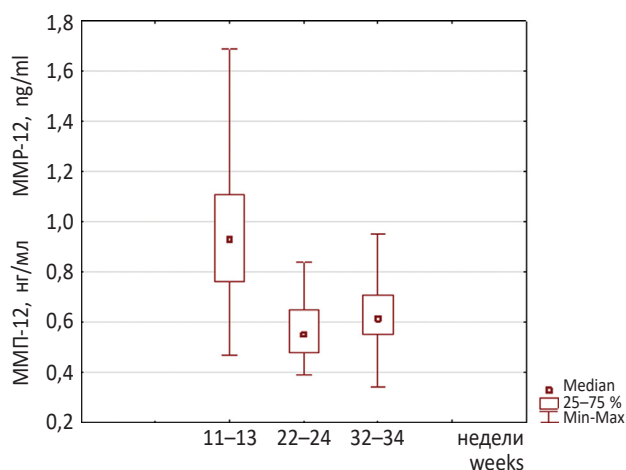


Рис. 1. Динамика концентрации ММП-12 при беременности, не осложненной преэклампсией

Fig. 1. Dynamics of MMP-12 concentration in pregnancy not complicated by preeclampsia

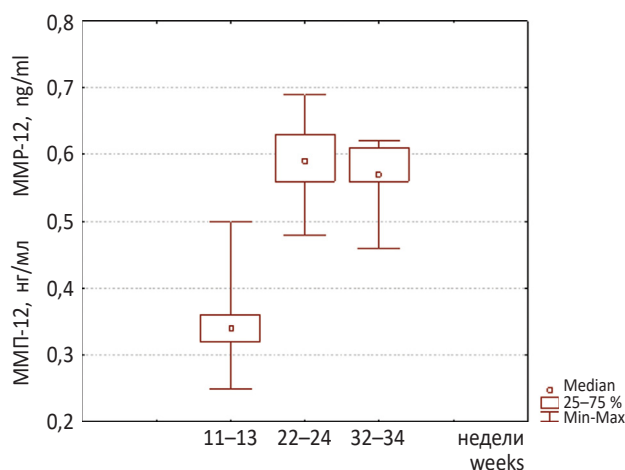


Рис. 2. Динамика концентрации ММП-12 при беременности, осложненной преэклампсией

Fig. 2. Dynamics of MMP-12 concentration in pregnancy complicated by preeclampsia

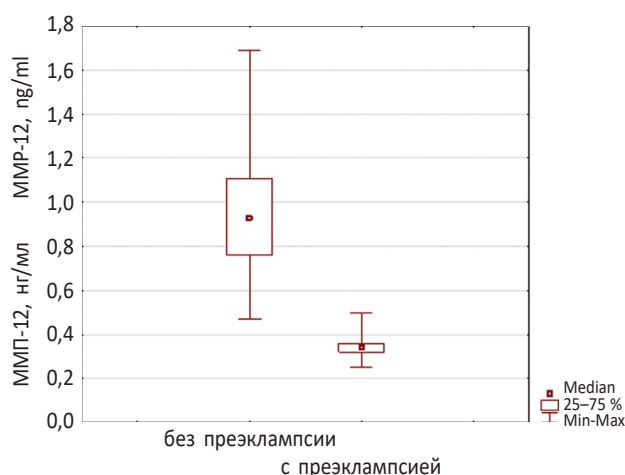


Рис. 3. Концентрация ММП-12 в группах исследования при сроке гестации 11–13 недель ($p = 0,0001$)

Fig. 3. The concentration of MMP-12 in the study groups at a gestation period of 11–13 weeks ($p = 0.0001$)

ет выраженную протеолитическую активность фермента в I триместре беременности и снижение активности ко II и III триместрам.

В основной группе динамика ММП-12 имела отличную от группы сравнения тенденцию. Наблюдалось резкое повышение концентрации от I триместра ко II в 1,7 раза ($p = 0,0001$): в 11–13 недель медиана значения концентрации соответствовала 0,34 пг/мл [0,32; 0,36], в 24–26 недель — 0,59 пг/мл [0,56; 0,63]. Между II и III триместрами беременности концентрация биохимического фактора статистически значимо не отличалась ($p = 0,1457$). В 32–34 недели медиана значения концентрации ММП-12 соответствовала 0,57 пг/мл [0,56; 0,61] (рис. 2). Полученные значения концентрации ММП-12 при беременности, осложненной преэклампсией, вероятно, свидетельствуют о сниженной биохимической активности в I триместре беременности.

При сравнении концентрации ММП-12 между группами обращает на себя внимание значимое различие в I триместре беременности ($p = 0,0001$) (рис. 3). Концентрация биохимического фактора во II ($p = 0,1478$) и III ($p = 0,0255$) триместрах в основной и группе сравнения значимо не отличалась.

Обсуждение

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство внеклеточных протеиназ. Свое название ММП получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса; они относятся

к семейству цинковых металлопротеиназ, так как содержат в активном центре Zn^{2+} [16, 17]. На основании данных по структурной организации и субстратной специфичности в семействе ММП выделяют следующие подсемейства: коллагеназы (ММП 1, 8, 13); желатиназы (ММП 2, 9); стромелизины (ММП 3, 7, 10, 11); мембраносвязанные матриксные металлопротеиназы (ММП 14, 15, 16, 17, 24, 25), другие секреторные типы (ММП 12, 19, 20, 21, 27) [18–20]. Роль ферментов состоит в активации и регуляции тканевой перестройки. ММП-12 известна как макрофагальная металлоэластаза, субстратами которой являются коллаген V, эластин, фибронектин, фибриноген, фибрин, плазминоген [8]. В литературе представлены единичные исследования, посвященные изучению ММП-12 при беременности. В экспериментах *in vitro* L.K. Harris et al. было показано, что ММП-12 секретируется клетками трофобласта, принимает активное участие в процессе деградации эластина стенок спиралевидных маточных артерий [14]. Как известно, «недостаточная» перестройка стенок спиралевидных маточных артерий приводит к изменению строения и функционирования плаценты на протяжении всей беременности [3]. S.A. Founds et al. выявили снижение экспрессии мРНК ММП-12 в клетках плацентарной ткани в I триместре у женщин с преэклампсией [21]. Исследований, посвященных определению концентрации ММП-12 в сыворотке крови на протяжении беременности, в доступной литературе найдено не было. В ходе проведенного нами исследования показано, что концентрация ММП-12 в сыворотке крови в группах наблюдения отличается в I триместре, что подтверждается высоким уровнем значимости ($p = 0,0001$). При беременности, осложненной преэклампсией, содержание биохимического фактора снижено. Полученные данные демонстрируют высокую биохимическую активность ММП-12 на начальных этапах плацентации. Низкая секреция биохимического фактора приводит к нарушению протеолитической активности клеток трофобласта, что способствует нарушению строения и полноценного функционирования маточно-плацентарного комплекса. Дальнейшее резкое увеличение значений концентрации ММП-12 в группе беременных женщин с преэклампсией, вероятно, свидетельствует о компенсаторной гиперсекреции матриксной металлопротеиназы-12. При этом при неосложненной беременности наблюдаются снижение концентрации ко

II триместру и поддержание значения в III триместре, что показывает роль матриксной металлопротеиназы-12 на протяжении всего периода гестации.

Учитывая высокий уровень значимости ($p = 0,0001$) различий между группами при сроке гестации 11–13 недель, можно предположить роль матриксной металлопротеиназы-12 как предиктора развития преэклампсии. Чувствительность диагностического теста составила 100 %, специфичность — 98,8 %. Принимая во внимание малую выборку основной группы, на данном этапе исследования нельзя рекомендовать использование ММП-12 в качестве предиктора развития преэклампсии, необходимо дальнейшее изучение, увеличение числа исследований, поиск комбинаций с другими биохимическими факторами.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования определена концентрация ММП-12 при беременности, осложненной и не осложненной преэклампсией. Установлена достоверная разница между концентрациями фактора в сыворотке крови групп беременных женщин при сроке гестации 11–13 недель. Полученные результаты свидетельствуют о высокой роли матриксной металлопротеиназы-12 на начальных этапах плацентации.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов между авторами статьи отсутствует. В исследовании, описанном в данной статье, использовалось финансирование в рамках государственного задания, сторонние фирмы либо люди, их представляющие, в исследовании не привлекались и не могли повлиять на его исходы и интерпретацию результатов.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в 2012–2014 гг. «Поиск новых терапевтических мишеней для лечения и профилактики преэклампсии».

Литература

1. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO systematic Analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(6):323-33. doi:10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. Айламазян Э.К., Репина М.А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время бе-

ременности, преэклампсия, эклампсия» // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61. – № 5. – С. 3–9. [Aylamazyan EK, Repina MA. The usual comment to clinical protocol "Hypertension during pregnancy, preeclampsia, eclampsia". *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(5):3-9. (In Russ.)]

3. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56. – № 3. – С. 129–133. [Sokolov DI. Vasculogenesis and angiogenesis in development of a placenta. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007;56(3):129-33. (In Russ.)]
4. Мозговая Е.В., Постникова Т.Б., Аржанова О.Н., и др. Выявление риска развития гестоза (преэклампсии) и оценка эффективности его профилактики с помощью неинвазивного метода исследования функции эндотелия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 3. – С. 58–68. [Mozgovaya EV, Postnikova TB, Arzhanova ON, Repinskaya EA, et al. Identification of gestosis (preeclampsia) risk and evaluation of efficiency of its prevention by means of noninvasive measurement of endothelial function. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(3):58-68. (In Russ.)]
5. Ишкараева В.В., Яковлева Н.Ю., Зазерская И.Е. Нарушение функционирования трофобласта, как пусковой фактор развития преэклампсии // Трансляционная медицина: сборник работ. – СПб., 2015. – С. 709–717. [Ishkaraeva VV, Yakovleva NYu, Zazerskaya IE. Narushenie funkcionirovaniya trofoblasta, kak puskovoj faktor razvitiya prejeklampsii. In: Transljacionnaja medicina: sbornik. Saint Petersburg; 2015. P. 709-17. (In Russ.)]
6. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – № 5. – С. 488–494. [Yakovleva NYu, Khazova EL, Vasil'eva EYu, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naja gipertenzija*. 2016;22(5):488-94. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494.
7. Рябоконь Н.Р., Зазерская И.Е., Большакова О.О. Особенности жесткости сосудов при преэклампсии и после родов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 5. – С. 49–55. [Riabokon NR, Zazerskaya IE, Bolshakova OO. Features of vascular stiffness in pregnancy complicated by preeclampsia and postpartum. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):49-55. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD65549-55.
8. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function.

- Mol Hum Reprod.* 1997;3:27-45. doi: org/10.1093/molehr/3.1.27.
9. Hamid JAb. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 as potential biomarkers for gestational hypertension. *Singapore Med J.* 2012;53(10):681-683.
 10. Montagnana M, Mohtarrudin N, Osman M, et al. Evaluation of metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors in physiologic and pre-eclamptic pregnancy. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(2):88-92. doi: 10.1002/jcla.20295.
 11. Seval Y, Akkoyunlu G, Demir R, Asar M. Distribution patterns of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in the human decidua during early pregnancy. *Acta Histochem.* 2004;106(5):353-62. doi: 10.1016/j.acthis.2004.07.005.
 12. Anacker J, Feix S, Kapp M, et al. Expression pattern of matrix metalloproteinases (MMPs) in human decidua during pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology.* 2010;86:79-111. doi: 10.1016/j.jri.2010.08.002.
 13. Jia Yu Zhu, Mei Zhong, Zhan Jun Pang, Yan Hong Yu. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Human Development.* 2014;90:657-64. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.08.007.
 14. Harris LK, Smith SD, Keogh RJ, et al. Trophoblast- and Vascular Smooth Muscle Cell-Derived MMP-12 Mediates Elastolysis during Uterine Spiral Artery Remodeling. *The American Journal of Pathology.* 2010;177(4):2103-15. doi: 10.2353/ajpath.2010.100182.
 15. Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А., и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 S1(102). – С. 1–40. [Strjuk RI, Bakalov SA, Bunin JuA, et al. Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistyh zabolevanij pri beremennosti. Rossijskie rekomendacii. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2013;(4 S1(102)):1-40. (In Russ.)]
 16. Клишо Е.В. Кондакова И.В. Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 63–70. [Klisho EV, Kondakova IV, Chojnzonov EL. Matriksnye metalloproteinazy v onkogeneze. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2003;(2):63-70. (In Russ.)]
 17. Amalinei C, Romanian J. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Morphology Embryology.* 2010;51(2):215-28.
 18. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *The FASEB Journal.* 1991;5(8):2145-54.
 19. Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod.* 1997;3:27-45. doi: 10.1093/molehr/3.1.27.
 20. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. 10th edition. NY; 2013.
 21. Founds SA, Conley YP, Lyons-Weiler JF, et al. Altered global gene expression in first-trimester placentas of women destined to develop preeclampsia. *Placenta.* 2009;30:15-24. doi: 10.1016/j.placenta.2008.09.015.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Наталья Юрьевна Яковлева — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии беременности и родов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** Natalis.1986@mail.ru.

Елена Юрьевна Васильева — заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** elena-almazlab@yandex.ru.

Любовь Владимировна Кузнецова — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** krivo73@mail.ru.

Екатерина Сергеевна Шелепова — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** garbunchik@mail.ru.

Елена Леонидовна Хазова — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** kamishi77@mail.ru.

Екатерина Андреевна Репинская — клиническийординаторкафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** katu581@mail.ru.

Natalia Yu. Yakovleva — MD, researcher of scientific research laboratory of physiology and pathology of pregnancy and delivery of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. **E-mail:** Natalis.1986@mail.ru.

Elena Yu. Vasileva — MD, head of central diagnostic laboratory of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. **E-mail:** elena-almazlab@yandex.ru.

Lubov' V. Kuznetsova — MD, PhD, assistant professor of chair of Obstetrics and Gynecology of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. **E-mail:** krivo73@mail.ru.

Ekaterina S. Shelepova — MD, researcher of scientific research laboratory of reproduction and women health of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. **E-mail:** garbunchik@mail.ru.

Elena L. Khazova — MD, researcher of scientific research laboratory of reproduction and women health of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. **E-mail:** kamishi77@mail.ru.

Ekaterina A. Repinskaya — resident of chair of Obstetrics and Gynecology of Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg. **E-mail:** katu581@mail.ru.