

## Экспрессия матриксной металлопротеиназы-2 при преэклампсии и физиологической беременности

Научный руководитель – Тимохина Елена Владимировна

*Ибрагимова Сапият Магомедалиевна*

*Аспирант*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,  
Москва, Россия

*E-mail: safiya333@inbox.ru*

**Введение.** Преэклампсия (ПЭ) - мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией, нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности. ПЭ осложняет до 10% беременностей и является ведущей причиной материнской смертности и внутриутробной гибели плода - ежегодно во всем мире от нее погибает около 63 000 женщин. [1] Ключевым звеном в патогенезе ПЭ является нарушение гестационной перестройки спиральных артерий матки (рис.1.), которые приводят к неадекватно низкому кровоснабжению плаценты и соответственно плода [2]. Концепция роли плаценты при преэклампсии полностью подтверждается тем, что в настоящее время единственным лечением является родоразрешение. [3] В настоящее время ведущей причиной неполной перестройки стенок маточных артерий при преэклампсии считается недостаточное количество инвазирующих клеток или отсутствие/инактивация необходимых лизирующих ферментов. Поэтому изменение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) в различных тканях — предмет пристального внимания ученых. [4] ММП протеолитические ферменты, которые разлагают различные компоненты внеклеточного матрикса. Ключевая роль ММП-2 (рис.2.) в развитии гипертензии из-за его способности превращать эндотелин в его активную форму в клетках гладких мышц сосудов, а также из-за его участия в деградации адреномедулина, что связано с процессом вазодилатации, особенно важно при ПЭ [5].

**Целью** данного исследования является оценить уровень ММП-2 при преэклампсии и физиологической беременности

**Материалы и методы.** В исследование включены 92 пациенток на сроках 26-38 недель беременности, поступивших в родильный дом ГKB имени С.С.Юдина: 61 с преэклампсией и 31 с физиологическим течением беременности и родов. Из исследования исключены пациентки с беременностью, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодной беременностью; аутоиммунными, ревматоидными и онкологическими заболеваниями; сахарным диабетом; тяжелыми заболеваниями сердца, почек и печени. Определение уровня ММП-2 произведена в плазме матери методом ИФА в лаборатории Сеченовского университета. Достоверность подсчитывалась по критерию манна-Уитни. критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Не было статистически значимых различий по возрасту матери: средний возраст пациенток с ПЭ составил  $31,92 \pm 5,73$  лет, возраст женщин контрольной группы -  $29,37 \pm 4,65$  лет. ИМТ был выше в группе с ПЭ ( $31,89 \pm 5,38$  кг/м<sup>2</sup>). САД у беременных с ПЭ  $150,2 \pm 21,39$  мм.рт.ст., ДАД  $93,95 \pm 9,43$  мм.рт.ст., что было значительно выше по сравнению с контрольной группой (САД  $116 \pm 9,5$  мм.рт.ст., и ДАД  $73,12 \pm 4,58$  мм.рт.ст.). Более низкий гестационный срок ( $34,08 \pm 4,1$  недель) и масса при рождении ( $2268,69 \pm 984,58$ г.) наблюдались в группе пациенток с ПЭ по сравнению с контрольной группой. Синдром задержки плода выявлен в 28% наблюдений. Средний балл по шкале

Апгар у детей, рожденных от матерей с ПЭ на 5 мин составил  $6,7 \pm 2,4$ . Среди перинатальных осложнений в группе с ПЭ наиболее частыми были дыхательная недостаточность (40%), синдром дыхательных расстройств (32%), искусственная вентиляция легких была необходима 40% новорожденным, экстремально низкую массу тела имели 12% недоношенных детей, а также у 44% новорожденных имели отечный синдром. Антенатальная гибель плода в 8% случаев. Среди осложнений у женщин с ПЭ наблюдались в 6,5% HELLP-синдром, как самое частое осложнение тяжелой ПЭ; тромботическая микроангиопатия в 3,2%; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты 3,2%; острая почечная недостаточность и гемолитико-уремический синдром в 1,6% наблюдений.

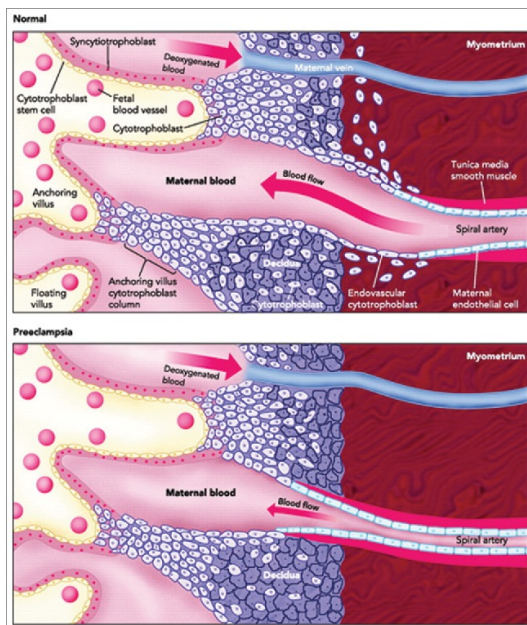
Среднее значение ММП-2 в плазме составил  $417,17 \pm 187,48$  нг/мл, в контрольной группе -  $257,11 \pm 123,48$  нг/мл ( $p=0,0005$ ). При тяжелой ПЭ уровень ММП-2 составил  $499,07 \pm 215,48$  нг/мл, при умеренной ПЭ  $332,53 \pm 257,11$  нг/мл ( $p=0,001$ ). Уровень ММП-2 достоверно повышается при ПЭ.

**Заключение.** Правильная регуляция ММП необходима для поддержания баланса внеклеточного матрикса, а дисбаланс экспрессии и активности ММП приводит к патологическим изменениям и нарушениям. ММП-2 может отражать эндотелиальную дисфункцию при беременности, осложненной ПЭ и может приводить к аномальной активности вазоактивных пептидов и усилению вазоконстрикции. В то же время результаты данного исследования позволяют предположить важность повышения уровня ММП-2 в качестве защитного механизма от выраженной вазоконстрикции при беременности, осложненной ПЭ.

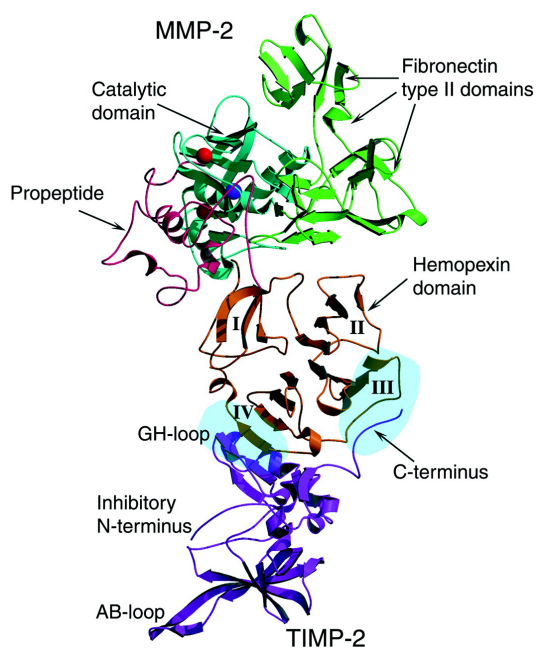
#### Источники и литература

- 1) World Health Organization – data and evidence. URL: <http://www.euro.who.int/ru>.
- 2) Weiss A., Goldrnan S., Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPs) in the decidua and fetal membranes. *Front. Biosci.* 2007; 12: 649–59.
- 3) Peeyush K. Lalaa, Pinki Nandia, Mechanisms of trophoblast migration, endometrial angiogenesis in preeclampsia: The role of decorin, *Cell Adh Migr.* 2016 Jan-Apr; 10(1-2): 111–125.
- 4) Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М., Белоусова В.С., Мартиросян Я.О., Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии, *Акушерство, гинекология, репродукция*, Том 12, № 2, стр. 55-61, 2018
- 5) Myers JE, Merchant SJ, Macleod M, Mires GJ, Baker PN, Davidge ST, MMP-2 levels are elevated in the plasma of women who subsequently develop preeclampsia, *Hypertens Pregnancy.* 2005; 24(2):103-15

#### Иллюстрации



**Рис. 1.** Схематическое сравнение структур плаценты человека при нормальной беременности и ПЭ, показывающее недостаточную гестационную перестройку спиральных артерий при ПЭ. Неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии нарушает ремоделирование артерий. Это, в свою очередь, вызывает снижение притока материнской артериальной крови к плацентарным синусоидам, что приводит к гипоперфузии плаценты, что может привести к развитию ПЭ у матери.



**Рис. 2.** Матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2) и его тканевой ингибитор (ТИМП-2)