АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии

Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М.,
Белоусова В.С., Мартиросян Я.О.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Резюме

В представленном обзоре обсуждается новый подход в изучении патогенеза и прогнозирования преэклампсии (ПЭ) – роль матричных металлопротеиназ (ММП). В настоящее время ведущей причиной ПЭ рассматривается неполная перестройка спиральных артерий вследствие недостаточного количества инвазирующих клеток цитотрофобласта или отсутствие/инактивация необходимых лизирующих ферментов – ММП. Рассмотрена роль ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9 в формировании плаценты, развитии оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции. Указано, что ММП в будущем могут быть использованы в качестве маркеров дифференциального прогнозирования ранней и поздней ПЭ.

Ключевые слова

Матричные металлопротеиназы, имплантация, трофобласт, эндотелиальная дисфункция, ранняя и поздняя преэклампсия.

Статья поступила: 06.03.2018 г.; в доработанном виде: 25.04.2018 г.; принята к печати: 05.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

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 и репродукция*. 2018; 12 (2): 55-61. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061.

A novel approach to the differential prognosis of early and late preeclampsia

Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ibragimova S.M., Belousova V.S., Martirosyan Ya.O.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation

8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

In the present review, a new approach to studying the pathogenesis and predicting the development of preeclampsia (PE) – namely, the determination of matrix metalloproteinases (MMPs) – is discussed. Currently, the major cause of PE is thought to be an incomplete remodeling of spiral arteries because of an insufficient number of invading cytotrophoblasts or the absence/inactivation of crucial lysing enzymes, i.e. matrix metalloproteinases. The role of MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 in the placenta formation, the development of oxidative stress and endothelial dysfunction is described. We propose that in the future, the MMPs may be used for differentially predicting early and late PE.

Key words

Matrix metalloproteinases, implantation, trophoblast, endothelial dysfunction, early and late preeclampsia.

Received: 06.03.2018; **in the revised form:** 25.04.2018; **accepted:** 05.06.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ibragimova S.M., Belousova V.S., Martirosyan Ya.O. A novel approach to the differential prognosis of early and late preeclampsia. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2018; 12 (2) 55-61 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061.

Corresponding author

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.
E-mail: elena.timokhina@mail.ru (Timokhina E.V.)

Введение

Преэклампсия (ПЭ) – это осложнение беременности, занимающее лидирующую позицию в структуре материнской заболеваемости и смертности: ПЭ осложняет 8-10% всех беременностей, а в структуре материнской смертности, по данным ВОЗ, занимает 15,7% [1-5].

Современная **классификация** ПЭ выделяет 2 патогенетических варианта.

Ранняя ПЭ развивается и требует родоразрешения до 34 недель беременности. Причиной ранней ПЭ является плацентарный фактор – недостаточная перестройка спиральных артерий во время второй волны инвазии трофобласта, сниженная перфузия межворсинчатого пространства, ишемия плаценты с развитием оксидативного стресса.

Поздняя ПЭ возникает после 34 недель беременности как отдельный метаболический синдром, не связанный с формированием и функционированием плаценты, осложняющий вторую половину беременности, проявляющийся повышением АД, протеинурией, отеками и т.д. [2-7].

Этиология ПЭ на современном этапе развития клинического акушерства остается невыясненной. Это патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности, обусловлено нарушением формирования маточно-плацентарного кровотока [7, 8].

Общепризнанным является положение, что ведущим патогенетическим звеном является недостаточная инвазия трофобласта и неполное remodelирование спиральных артерий, что приводит к нестабильной перфузии межворсинчатого пространства, ишемическому, а затем реперфузионному повреждению плацентарной ткани и далее – к системному оксидативному стрессу. Этот сложный процесс осуществляется за счет миграции вневорсинчатого трофобласта вглубь эндометрия – цитотрофобластической инвазии [3, 7, 8].

При физиологическом формировании хориона/плаценты плодовые клетки синцитиотрофобласта проникают сквозь эндометрий и погружаются на 1/3 вглубь миометрия, разрушая эти слои при инвазии. Такая проникающая способность обусловлена активностью специфических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП). Принципиальным моментом при формировании маточно-плацентарного кровотока является разрушение эпителиальных мембран спиральных артерий и замещение в них клеток материнского эндотелия. Далее клетки вневорсинчатого трофобласта, имеющие плодовое происхождение, окружают спиральные артерии, замещая гладкомышечные клетки вокруг них. Так осуществляется гестационная перестройка спиральных артерий – remodelирование, что обеспечивает постоянный

приток крови в межворсинчатое пространство. Спиральные артерии утрачивают способность к спазмированию, а значит, при правильно сформированной маточно-плацентарной системе в различных ситуациях, несмотря на состояние системного кровотока, плацента всегда получает достаточный приток кислорода и нутриентов для развития эмбриона/плода [9].

В настоящее время ведущей причиной неполной перестройки спиральных артерий, приводящей к развитию ПЭ, рассматривается недостаточная активность необходимых лизирующих ферментов – ММП [10]. Изменение концентрации и оценка активности металлопротеиназ – предмет пристального внимания исследователей ПЭ.

ММП – семейство внеклеточных эндопептидаз, содержащих Zn^{+2} , которые могут расщеплять все типы белков внеклеточного матрикса, и, в частности, участвуют в ремоделировании спиральных артерий.

ММП продуцируются нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, фибробластами и другими клетками [8, 11]. Для успешной имплантации большую роль играют ММП, продуцируемые клетками трофобласта [12].

Экспрессия и, соответственно, количество ММП зависят от активности кодирующих их генов, локализованных в трофобласте, т.е. в клетках, имеющих плодовое происхождение. Активность генов регулируется процессом метилирования. Показано, что у беременных, впоследствии развивающих ПЭ, гены, кодирующие ММП, инактивированы за счет метилирования ДНК [13].

По специфической активности ММП можно разделить на несколько групп: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3 и ММП-10) и матрилизин (ММП-7) [7, 14].

Регуляция активности ММП осуществляется на уровне транскрипции (количество), активации латентных форм и ингибирования тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). В физиологических условиях существует строгий баланс между ММП и их ингибиторами [7].

В настоящее время общепринята **концепция двух-стадийности развития ПЭ**.

Первая стадия (доклиническая, плацентарная) – неадекватная трансформация спиральных артерий, ишемия плаценты, являющаяся мощным стимулом для синтеза в ней вазоактивных веществ (в т.ч. и ММП, ростовых факторов), поступающих в системный кровоток.

На второй (клинической) стадии устремляющиеся в материнский кровоток биологические соединения (в т.ч. ММП) инициируют развитие системного воспалительного ответа, поражения эндотелия и эндотелиальной дисфункции с последующей гиперкоагуляцией [5] и патогномоничного для ПЭ клинического симптомокомплекса (артериальная гипертензия, протеинурия) [15].

При имплантации ведущую роль играют **ММП-2** и **ММП-9**, являющиеся ключевыми эффекторами этого процесса. В период адгезии и инвазии (6-8 недель) отмечается повышенная экспрессия ММП-2, в период гестационной перестройки спиральных артерий (8-11 недель) увеличивается экспрессия ММП-9. Снижение же экспрессии ММП-2 и ММП-9 нарушает инвазию трофобласта [16].

ММП-2, ММП-9, ММП-3 и ММП-13 непосредственно связаны с процессом ремоделирования кровеносных сосудов. При физиологическом течении беременности они участвуют в деградации эндотелина и адреномедуллина, что приводит к вазодилатации спиральных артерий.

В ряде исследований указано на роль **ММП-2** на втором этапе развития ПЭ – в поражении эндотелия и последующей вазоконстрикции [17].

ММП-3 активно участвует и в процессе инвазии трофобласта при физиологической беременности. Напротив, снижение экспрессии ММП-3 в клетках трофобласта вокруг спиральных артерий наблюдалось при беременности, осложненной ПЭ и ПЭ/СЗРП (синдром задержки развития плода) [18].

Во время физиологической беременности наблюдается постоянная экспрессия **ММП-7** в промежуточных трофобластных и децидуальных клетках на протяжении всего гестационного периода [19].

ММП-1, ММП-2 и ММП-9 реализуют свое влияние и на второй стадии ПЭ, вызывая повреждение эндотелия, повышая сосудистую реактивность и, в целом, вазоконстрикцию [20].

ММП как новые биомаркеры преэклампсии

Поскольку сегодня эффективного лечения ПЭ не существует, внимание всех исследователей направлено на прогнозирование данного осложнения.

В настоящее время прогностическими показателями ПЭ являются маркеры ангиогенеза – плацентарный фактор роста (PlGF) и fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) [20]. Однако высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов наводит исследователей на поиск новых маркеров с большей чувствительностью и специфичностью.

Поскольку есть доказательства участия различных ММП в процессе формирования плаценты при физиологическом течении беременности и их отклонении при различных формах и стадиях ПЭ, то новым направлением в прогнозировании этого осложнения может быть использование ММП в качестве маркеров развития этого грозного осложнения. Так, А.С. Palei et al. указывают, что уровни и ММП-2 и ММП-9 аномально повышены уже с I триместра у беременных с последующим развитием ПЭ [21, 22]. Н. Feng et al. исследовали и предложили использовать отношение ММП-2/ММП-9 во II триместре как прогностический фактор развития ПЭ с высокой специфичностью и чувствительностью [23] (**рис. 1, 2**).

По данным M.L. Martinez-Fierro et al., ММП-2 следует тестировать в моче. Ее уровень повышается в моче уже на 12-16 неделе у беременных с последующим развитием ПЭ. Повышение концентрации ММП-2 в 12 недель предсказывает развитие ПЭ с чувствительностью 100% и специфичностью 62,5%, а после 16 недель – с чувствительностью 87,5% и специфичностью 74,1% [24].

Существует связь между ММП-2 и ММП-9 с эндотелиальной дисфункцией и вазоконстрикцией при

ПЭ [17] (рис. 1, 2). Так как указанные ММП-2 и ММП-9 циркулируют в плазме и вызывают вазоконстрикцию, они могут быть использованы как доклинические маркеры в прогнозировании развития и предполагаемой степени тяжести ПЭ.

Более того, в настоящее время находится в разработке новый подход в лечении ПЭ – это использование естественных и синтетических ингибиторов ММП (особенно ММП-2 и ММП-9), которые будут

Рисунок 1. Роль матричных металлопротеиназ (ММП) в преэклампсии [9].

а) Нарушение инвазии трофобласта, наблюдаемое на первой стадии ПЭ, характеризуется снижением ММП-2 и ММП-9, что влияет на ремоделирование спиральных артерий, вызывая сниженную перфузию межворсинчатого пространства.

б) Сосудистая дисфункция, возникшая на второй стадии ПЭ, опосредуется несколькими ММП, включая ММП-1, ММП-2 и ММП-9, которые вызывают сужение сосудов, изменение сосудистой реактивности и повреждение эндотелия. PAR-1 – активируемые протеазами рецепторы; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; NK – естественные киллеры; TIMP – тканевые ингибиторы ММП-1.

Figure 1. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in preeclampsia [9].

a) Disturbance of trophoblast invasion observed at the first stage of PE, is characterized by a decrease in MMP-2 and MMP-9, which affects the remodeling of spiral arteries, causing a reduced perfusion of the intervillous space.

b) Vascular dysfunction developed at the second stage of PE, is mediated by several MMPs, including MMP-1, MMP-2 and MMP-9, which cause vasoconstriction, changes in vascular reactivity and endothelial damage. PAR-1 – protease-activated receptors; VEGF – vascular endothelial growth factor; NK – natural killers; TIMP – tissue inhibitors of MMP-1.

Рисунок 2. Возможное участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе преэклампсии [9].

MMPs – матриксные металлопротеиназы; ROS – реактивные виды кислорода; sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; VEGFR2 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов-2; $\beta(2)$ -AR – $\beta(2)$ -адренергический рецептор; CGRP – ген, кодирующий синтез кальцитонина; ADM – адреномедуллин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PlGF – плацентарный фактор роста; NO – оксид азота.

Figure 2. Possible role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of preeclampsia [9].

MMPs – matrix metalloproteinases; ROS – reactive oxygen species; sFlt-1 – a soluble fms-like tyrosine kinase-1; VEGFR2 – receptor of vascular endothelial growth factor-2; $\beta(2)$ -AR – $\beta(2)$ -adrenergic receptor; CGRP is the gene that encodes for the synthesis of calcitonin; ADM – adrenomedullin; VEGF – vascular endothelial growth factor; PlGF – placental growth factor; NO is nitrogen oxide.

предупреждать и возможно контролировать течение ПЭ [20].

Предложенные на сегодня биохимические маркеры (PlGF и его растворимый тирозинкиназный рецептор sFlt) в сочетании с показателями резистентности в маточных артериях в I триместре работают в прогнозировании только ранней ПЭ.

Если говорить о поздней ПЭ, то на сегодняшний день не предложено ни одного прогностического метода этого осложнения. Однако, несмотря на относительно благоприятное течение, данная форма ПЭ сопровождается высокой частотой тяжелых форм,

осложнений и серьезной материнской заболеваемостью и летальностью.

В качестве одного из возможных предикторов поздней ПЭ можно предложить ММП-7. Так, O. Erez et al. показали, что повышенная концентрация ММП-7 уже в I-II триместрах беременности (8-22 недели) коррелирует с развитием поздней ПЭ (после 34 недель). После 22 недель увеличение уровня ММП-7 и низкий PlGF являются самыми сильными предикторами для поздней ПЭ. Следовательно, для пациенток высокого риска поздней ПЭ следует предложить двухэтапный диагностический подход с оценкой уровня и ММП-7 и PlGF [25].

Заключение

Таким образом, сегодня отмечена роль ММП в процессе инвазии цитотрофобласта, гестационной трансформации спиральных артерий и формировании маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Сосудистая дисфункция, наблюдаемая на второй стадии развития ПЭ, может быть также опосредована несколькими ММП, вызывающими вазоконстрикцию,

изменения сосудистой реактивности и повреждения эндотелия.

По этим причинам ММП могут стать чувствительными биомаркерами для выявления женщин с высоким риском развития ПЭ, как с ранним, так и поздним дебютом, прогнозирования степени тяжести этого осложнения и в будущем – как перспективное направление в его лечении.

Литература:

- Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014; 124 (4): 771-81. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000472.
- World Health Organization – data and evidence. URL: <http://www.euro.who.int/ru>. [Accessed: 14.05.2018].
- Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г. и др. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016; 15 (3): 24-31.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тяжелые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии. *Акушерство и гинекология.* 2017; 4: 21-6.
- Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И. и др. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2015; 1: 12-7.
- Михалёва Л.М., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения. *Архив патологии.* 2018; 80 (2): 11-7.
- Maged A.M., Aid G., Bassiouny N. et al. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 136 (2): 138-44.
- Дубовой А.А. Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса: Автореф дис. канд. мед. наук. *Волгоград.* 2016: 22 с.
- Espino Y., Sosa S., Flores-Pliego A. et al. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (7): pii: E1448. DOI: 10.3390/ijms18071448.
- Расстригина И.М., Милованов А.П., Фокина Т.В., Кадыров М. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типов клетками инвазивного трофобласта при неосложненной беременности и преэклампсии. *Архив патологии.* 2014; 3: 24-9.
- Whitley G.S.J., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta.* 2010; 31 (6): 465-74.
- Anacker J., Segerer S.E., Hagemann C. et al. Human decidua and invasive trophoblasts are rich sources of nearly all human matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod.* 2011; 17 (10): 637-52.
- Rahat B., Sharma R., Bagga R. et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases. *Reproduction.* 2016; 152 (1): 11-22.
- Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15 (12): 786-801.
- Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. Неосложненная преэклампсия. *СПб.: Информ-Навигатор.* 2012: 168 с.
- Plaks V., Rinkenberger J., Dai J. et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (27): 11109-14.
- Su P., Tsai H., Tsai Y. et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *Biofactors.* 2017; 43 (2): 210-9.
- Reister F., Kingdom C.J., Ruck P. et al. Altered protease expression by periarterial trophoblast cells in severe early-onset preeclampsia with IUGR. *J Perinat Med.* 2006; 34 (4): 272-9.
- Nugent W.H., Mishra N., Strauss J.F., Walsh S.W. Matrix Metalloproteinase 1 Causes Vasoconstriction and Enhances Vessel Reactivity to Angiotensin II via Protease-Activated Receptor 1. *Reprod Sci.* 2016; 23 (4): 542-8.
- Мирошина Е.Д., Тютюнник Н.В., Храменко Н.В. и др. Диагностика преэклампсии на современном этапе. *Проблемы репродукции.* 2017; 23 (1): 96-101.
- Palei A.C., Sandrim V.C., Duarte G. et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension. *Clin Chim Acta.* 2010; 411 11-12): 874-7.
- Palei A.C., Granger J.P., Tanus-Santos J.E. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets.* 2013; 14 (3): 325-34.
- Feng H., Wang, L., Zhang M. et al. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected preeclampsia. *Biosci Rep.* 2017; 37 (2): pii: BSR20160508. DOI: 10.1042/BSR20160508.
- Martinez-Fierro M.L., Perez-Favila A., Garza-Veloz I. et al. Matrix metalloproteinase multiplex screening identifies increased MMP-2 urine concentrations in women predicted to develop preeclampsia. *Biomarkers.* 2018; 23 (1): 18-24.
- Erez O., Romero R., Maymon E. et al. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181468. DOI: 10.1371/journal.pone.0181468.
- osobnosti rannej i pozdnej preehklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 1: 12-7 (in Russian).
- Mikhaleva L.M., Gracheva N.A., Biryukov A.E. Clinical and anatomical aspects of pre-eclampsia: modern features of the current. [Kliniko-anatomicheskie aspekty preehklampsii: sovremennye osobennosti tekheniya]. *Arhiv patologii.* 2018; 80 (2): 11-7 (in Russian).
- Maged A.M., Aid G., Bassiouny N. et al. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 136 (2): 138-44.
- i vozmozhnosti prognozirovaniya i lecheniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016; 15 (3): 24-31 (in Russian).
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Severe forms of pre-eclampsia as a manifestation of thrombotic microangiopathy. [Tyazhelye formy preehklampsii kak proyavlenie tromboticheskoy mikroangiopatii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 4: 21-6 (in Russian).
- Khodzhaeva Z.S., Kogan E.A., Klimenchenko N.I. et al. Clinical and pathogenetic features of early and late preeclampsia. [Kliniko-patogeneticheskie

References:

- Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014; 124 (4): 771-81. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000472.
- World Health Organization – data and evidence. URL: <http://www.euro.who.int/ru>. [Accessed: 14.05.2018].
- Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitshelauri E.G. et al. Pre-eclampsia today: pathogenesis and predictive and therapeutic options. [Preeklampsiya segodnya: patogenez

8. Dubovoy A.A. Severe preeclampsia: features of angiogenic status. [Tyazhelaya preeklampsiya: osobennosti angiogenno statusa]. Avtoref dis. kand. med. nauk. Volgograd. 2016; 22 s (in Russian).
9. Espino Y., Sosa S., Flores-Pliego A. et al. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (7): pii: E1448. DOI: 10.3390/ijms18071448.
10. Rasstrigina I.M., Milovanov A.P., Fokina T.V., Kadyrov M. Intensity of expression of metalloproteinases of the 2nd and 9th types by invasive trophoblast cells in uncomplicated pregnancy and preeclampsia. [Intensivnost' ekspressii metalloproteinaz 2-go i 9-go tipov kletkami invazivnogo trofoblata pri neoslozhnennoy beremennosti i preeklampsii]. *Arhiv patologii.* 2014; 3: 24-9 (in Russian).
11. Whitley G.S.J., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta.* 2010; 31 (6): 465-74.
12. Anacker J., Segerer S.E., Hagemann C. et al. Human decidua and invasive trophoblasts are rich sources of nearly all human matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod.* 2011; 17 (10): 637-52.
13. Rahat B., Sharma R., Bagga R. et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases. *Reproduction.* 2016; 152 (1): 11-22.
14. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15 (12): 786-801.
15. Vetrov V.V., Voinov V.A., Ivanov D.O. Uncomplicated preeclampsia. [Neoslozhnennaya preeklampsiya]. *SPb.: Inform-Navigator.* 2012: 168 s (in Russian).
16. Plaks V., Rinkenberger J., Dai J. et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (27): 11109-14.
17. Su P., Tsai H., Tsai Y. et al. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. *Biofactors.* 2017; 43 (2): 210-9.
18. Reister F., Kingdom C.J., Ruck P. et al. Altered protease expression by periarterial trophoblast cells in severe early-onset preeclampsia with IUGR. *J Perinat Med.* 2006; 34 (4): 272-9.
19. Nugent W.H., Mishra N., Strauss J.F., Walsh S.W. Matrix Metalloproteinase 1 Causes Vasoconstriction and Enhances Vessel Reactivity to Angiotensin II via Protease-Activated Receptor 1. *Reprod Sci.* 2016; 23 (4): 542-8.
20. Miroshina E.D., Tyutyunnik N.V., Khrumchenko N.V. et al. Modern diagnostic methods of preeclampsia (a review). [Diagnostika preeklampsii v sovremenno etape (obzor literatury)]. *Problemy reproduktivnoy.* 2017; 23 (1): 96-101.
21. Palei A.C., Sandrim V.C., Duarte G. et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 genotypes and haplotypes in preeclampsia and gestational hypertension. *Clin Chim Acta.* 2010; 411 (11-12): 874-7.
22. Palei A.C., Granger J.P., Tanus-Santos J.E. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets.* 2013; 14 (3): 325-34.
23. Feng H., Wang, L., Zhang M. et al. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected preeclampsia. *Biosci Rep.* 2017; 37 (2): pii: BSR20160508. DOI: 10.1042/BSR20160508.
24. Martinez-Fierro M.L., Perez-Favila A., Garza-Veloz I. et al. Matrix metalloproteinase multiplex screening identifies increased MMP-2 urine concentrations in women predicted to develop preeclampsia. *Biomarkers.* 2018; 23 (1): 18-24.
25. Erez O., Romero R., Maymon E. et al. The prediction of late-onset preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS One.* 2017; 12 (7): e0181468. DOI: 10.1371/journal.pone.0181468.

Сведения об авторах:

Стрижаков Александр Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: elena.timokhina@mail.ru.

Ибрагимова Сапият Магомедалиевна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

Белоусова Вера Сергеевна – доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

Мартirosyan Яна Ованнесовна – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

About the authors:

Strizhakov Alexander Nikolaevich – Academician of RAS, MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

Timokhina Elena Vladimirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: elena.timokhina@mail.ru.

Ibragimova Sapiyat Magomedaliyeva – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

Belousova Vera Sergeevna – Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

Martirosyan Yana Ovannesovna – Medical Student, I.M. Sechenov FMSM HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.