

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ MMP-9 TRONG HUYẾT TƯƠNG THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Thanh Thúy^{1,✉}, Lê Ngọc Anh², Đỗ Tùng Đắc¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

MMP-9 (Matrix metalloproteinase 9) là một enzym trong họ protease MMP (matrix metalloproteinase) – một họ enzym tiêu protein chất nền ngoại bào. MMP-9 đã được biết có nhiều vai trò trong thai kỳ nói chung và trong bệnh sinh tiền sản giật nói riêng. Nghiên cứu này được thực hiện trên hai nhóm thai phụ gồm 58 thai phụ bình thường và 58 thai phụ tiền sản giật để xác định nồng độ MMP-9 trong huyết tương các thai phụ, từ đó tìm hiểu mối liên quan giữa MMP-9 với bệnh lý tiền sản giật. Nồng độ MMP-9 được xác định bằng kỹ thuật ELISA định lượng. Kết quả cho thấy, nồng độ MMP-9 trung bình trong huyết tương ở nhóm thai phụ bình thường và nhóm thai phụ tiền sản giật lần lượt là $411,95 \pm 336,66$ và $286,41 \pm 208,83$ (ng/ml), nồng độ MMP-9 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật thấp hơn thai phụ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p = 0,044$). Ngoài ra, nồng độ MMP-9 có mối liên quan với huyết áp tâm thu và triệu chứng phù ở thai phụ tiền sản giật.

Từ khóa: Tiền sản giật, Matrix Metalloproteinase (MMP), MMP-9.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật (TSG) là một bệnh lý sản khoa có nhiều biến chứng nguy hiểm cho cả bà mẹ và thai nhi. Do vậy cần có các biện pháp chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả giúp giảm thiểu tỷ lệ biến chứng cũng như tỷ lệ tử vong do tiền sản giật gây ra. Hiện tại, đã tìm ra được rất nhiều các dấu ấn sinh học khác nhau giúp cho việc dự báo sớm tiền sản giật.¹ Trong đó, một nhóm chất được chú ý là nhóm enzym tiêu protein gian bào (Matrix Metalloproteinase - MMP) có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của tiền sản giật. MMP là một họ endoprotease gồm 23 loại enzym khác nhau, có tác dụng phân giải các thành phần của chất nền ngoại bào, có vai trò trong nhiều quá trình sinh lý của cơ thể.² Đối với quá trình mang thai, MMP giúp cho sự tái cấu trúc nội mạc tử cung cũng như

động mạch xoắn trong thai kỳ, đảm bảo sự xâm nhập một cách bình thường của các nguyên bào nuôi vào lớp cơ tiểu động mạch xoắn của động mạch tử cung.³ Sự rối loạn biểu hiện MMP ở thai phụ dẫn đến sự bất thường trong biến đổi mạch máu rau thai – chính là cơ chế bệnh sinh thường được biết tới của tiền sản giật cho tới hiện tại.⁴ Một loại MMP được cho là có liên quan nhiều tới bệnh lý tiền sản giật, đó là MMP-9, hay còn gọi là gelatinase B. Sự biểu hiện của MMP-9 tăng lên đồng thời với quá trình xâm nhập của nguyên bào nuôi vào lớp cơ tiểu động mạch xoắn.⁵ Trong tiền sản giật, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy có sự giảm biểu hiện của MMP-9 tại rau thai.^{6,7} Đánh giá nồng độ MMP-9 trong huyết tương ở các thai phụ tiền sản giật, hầu hết các nghiên cứu trên thế giới cho thấy nồng độ MMP-9 trong huyết tương ở các thai phụ tiền sản giật thấp hơn so với phụ nữ mang thai bình thường, mặc dù cũng có một số nghiên cứu chỉ ra có sự tăng nồng độ MMP-9 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật.⁸ Tại Việt Nam cho đến nay chưa có nghiên cứu nào

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Thúy

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 28/02/2023

Ngày được chấp nhận: 21/03/2023

đánh giá mối liên quan giữa MMP-9 và bệnh lý tiền sản giật. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu:

- Xác định nồng độ MMP-9 trong huyết tương thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật.
- Nhận xét mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 với một số triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của tiền sản giật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các thai phụ được theo dõi, quản lý thai nghén và sinh con tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội trong thời gian từ tháng 11/2021 đến tháng 1/2023, được lựa chọn vào 2 nhóm: nhóm tiền sản giật (n = 58), nhóm chứng (n = 58).

Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Nhóm thai phụ tiền sản giật: là các thai phụ mang thai sau 20 tuần, được chẩn đoán tiền sản giật theo “Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản” của Bộ Y tế năm 2016.⁹

+ Nhóm thai phụ bình thường (nhóm chứng): là những thai phụ bình thường, không có các triệu chứng tiền sản giật (huyết áp bình thường, không có protein niệu), hay các bệnh lý khác trong suốt quá trình mang thai.

Tiêu chuẩn loại trừ

Thai phụ có tiền sử thai chết lưu, sảy thai liên tiếp, đa thai, đa ối, thai dị dạng, thai phụ có các bệnh lý cấp và mạn tính khác có liên quan làm ảnh hưởng đến nồng độ MMP-9 trong huyết tương.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh chứng.

Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 11/2021 đến tháng 1/2023.

Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn Sinh lý bệnh – Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ, thuận tiện (chúng tôi lấy toàn bộ những bệnh án và thai phụ thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu) trong thời gian nghiên cứu với cỡ mẫu là 58 thai phụ cho mỗi nhóm.

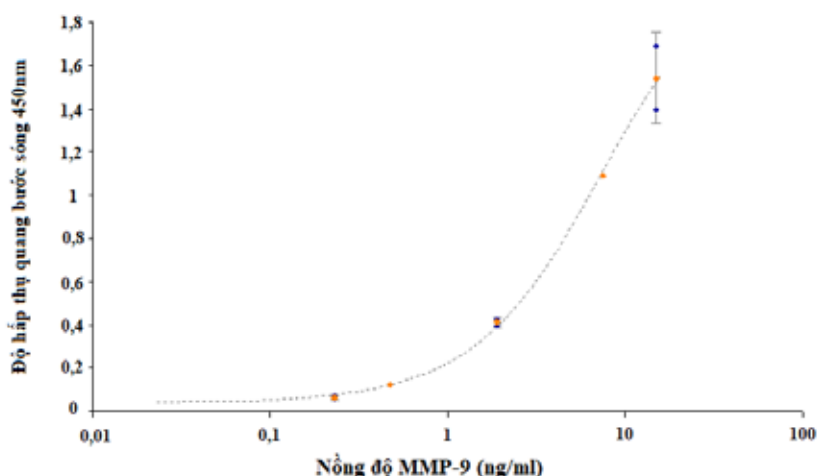
- Quy trình tiến hành nghiên cứu:

+ Thu thập mẫu nghiên cứu: lấy 2 - 5ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA (mẫu được lấy vào thời điểm thai phụ vào viện). Thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng của thai phụ được thu thập từ bệnh án lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu.

+ Ly tâm tách huyết tương: trong vòng 24 giờ sau khi lấy mẫu, ly tâm mẫu máu 2500 vòng/phút trong 5 phút, phần huyết tương phía trên được chuyển sang ống eppendorf. Bảo quản lạnh ở nhiệt độ -80°C cho tới khi tiến hành định lượng.

+ Định lượng MMP-9 bằng kỹ thuật ELISA dựa trên nguyên lý ELISA sandwich một pha, sử dụng bộ kit Human MMP-9 ELISA của hãng Invitrogen BMS2016-2. Trước khi tiến hành, pha loãng mẫu 10 lần (theo khuyến nghị của bộ kit pha loãng mẫu từ 10 – 25 lần), sau đó trong khi tiến hành theo protocol của bộ kit, mẫu được pha loãng thêm 10 lần. Do vậy, hệ số pha loãng mẫu cuối cùng là 100. Chất chuẩn được pha loãng nối tiếp theo tỉ lệ 1:2 thành 7 nồng độ khác nhau (nồng độ chất chuẩn ban đầu là 30 ng/ml), sử dụng 5 nồng độ (bao gồm các nồng độ 15 ng/ml; 7,5 ng/ml; 1,88 ng/ml; 0,47 ng/ml và 0,23 ng/ml) để xây dựng đường cong 5 tham số theo khuyến nghị của bộ kit.

+ Xây dựng đường chuẩn (sử dụng phần mềm Gen5 3.05) và xác định nồng độ MMP-9 trong các mẫu huyết tương.



Biểu đồ 1. Đường cong chuẩn MMP-9 (đường cong 5 tham số, $R^2=0,999$)

Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. So sánh tỷ lệ hai nhóm bằng kiểm định χ^2 khi tần số mong đợi của mỗi ô trên 5 và dùng Fisher Exact test khi tần số mong đợi dưới 5. Đối với biến định lượng: so sánh trung bình của 2 biến độc lập bằng kiểm định t-test nếu biến tuân theo quy luật phân bố chuẩn và so sánh trung vị 2 biến bằng kiểm định Mann-Whitney U nếu biến không tuân theo quy luật phân bố chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đây là một nhánh của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gen của các enzym tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội”. Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội chấp thuận thông qua (số 734 CN/BVPS – TT ĐT CĐT).

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

	Nhóm chứng (n = 58)	Nhóm thai phụ TSG (n = 58)	p
Tuổi mẹ (năm)	28,16 ± 5,81	30,52 ± 5,82	0,031^a
Tuổi thai	35,24 ± 5,67	34,22 ± 4,85	0,048^b
Huyết áp tâm thu (mmHg)	109,74 ± 3,02	151 ± 15,94	< 0,001^b
Huyết áp tâm trương (mmHg)	70,47 ± 3,5	95,97 ± 10,21	< 0,001^b
Protein niệu (g/l)	0,0174 ± 0,0639	4,45 ± 6,65	< 0,001^b
Phù (%)	0	86,2 (n = 50)	< 0,001^c

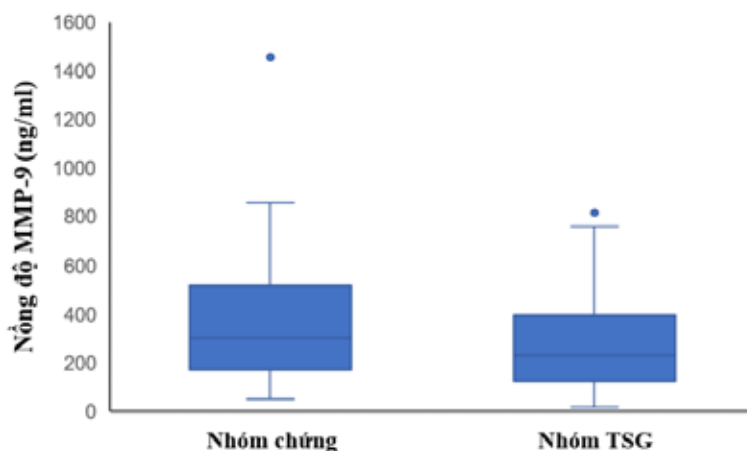
a. Kiểm định T-test với 2 mẫu độc lập, biến phân bố theo quy luật chuẩn.

b. Kiểm định Mann-Whitney U với biến phân bố không theo quy luật chuẩn

c. Kiểm định χ^2

Kết quả Bảng 1 cho thấy tuổi của các thai phụ ở nhóm tiền sản giật cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p = 0,031$). Thai phụ tiền sản giật có huyết áp tâm thu trung bình là $151 \pm$

$15,94$ mmHg, huyết áp tâm trương trung bình là $95,97 \pm 10,21$ mmHg, protein niệu trung bình là $4,45 \pm 6,65$ g/l. Tỷ lệ phù của nhóm thai phụ tiền sản giật là 86,2%.



Biểu đồ 2. Phân bố nồng độ MMP-9 ở hai nhóm thai phụ

Biểu đồ 2 thể hiện sự phân bố nồng độ MMP-9 ở nhóm chứng và nhóm bệnh. Nồng độ MMP-9 trung bình nhóm chứng là $411,95$

$\pm 336,66$ ng/ml, trung vị $300,2$ ng/ml. Nồng độ MMP-9 trung bình nhóm bệnh là $286,41 \pm 208,83$ ng/ml, trung vị là $230,25$ ng/ml.

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ MMP-9 ở hai nhóm thai phụ và mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 với tuổi thai

Nhóm	Nhóm chứng		Nhóm thai phụ TSG		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
< 34 tuần ^a	20	$232,7 \pm 181,72$	18	$272,78 \pm 220,91$	> 0,05
≥ 34 tuần ^b	38	$506,3 \pm 362,12$	40	$292,54 \pm 205,78$	0,004
Tổng	58	$411,95 \pm 336,66$	58	$286,41 \pm 208,83$	0,044
p_{(a)(b)}		< 0,001		> 0,05	

Nồng độ MMP-9 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật thấp hơn thai phụ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p = 0,044$). Khi phân tách các nhóm thai phụ thành các nhóm nhỏ hơn dựa vào tuổi thai < 34 tuần và ≥ 34 tuần, thấy rằng, trong nhóm thai phụ bình thường, nồng độ MMP-9 ở các

thai phụ có tuổi thai ≥ 34 tuần cao hơn các thai phụ có tuổi thai < 34 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9% ($p < 0,001$), sau tuần thai thứ 34, nhóm thai phụ tiền sản giật có nồng độ MMP-9 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ bình thường ($p = 0,004$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 và một số triệu chứng TSG

		Nồng độ MMP-9 thai phụ TSG (n = 58)	
		R	p
HA tâm thu (mmHg)		0,297	0,024
HA tâm trương (mmHg)		0,22	0,096
Protein niệu (g/l)		0,157	0,24
		$\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	p
Phù	Có (n = 50)	314,65 ± 209,96	0,004
	Không (n = 8)	109,9 ± 72,29	

Có mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 huyết tương và huyết áp tâm thu ($p < 0,05$) trong khi không thấy có mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 huyết tương với huyết áp tâm trương và protein niệu. Nồng độ MMP-9 huyết tương ở nhóm thai phụ tiền sản giật có phù cao hơn nhóm thai phụ tiền sản giật không phù, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi tiến hành định lượng nồng độ MMP-9 trong huyết tương của hai nhóm thai phụ bằng kỹ thuật ELISA, dựa trên nguyên lý kỹ thuật ELISA sandwich một pha. Trước và trong khi tiến hành, chúng tôi pha loãng mẫu 100 lần dựa vào tham khảo nồng độ MMP-9 trong huyết tương các nhóm thai phụ đã được công bố ở một số nghiên cứu trên thế giới.¹⁰⁻¹² Độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 450nm, sau đó chúng tôi đã dựng được đường chuẩn là một đường cong 5 tham số với $R^2 = 0,999$, đảm bảo độ chính xác để xác định nồng độ MMP-9 trong các mẫu. Hình 2 cho thấy phân bố nồng độ MMP-9 ở hai nhóm thai phụ, sự phân bố không tuân theo quy luật phân phối chuẩn (kiểm định Kolmogorov – Smirnov với $p < 0,001$). Do vậy, chúng tôi so sánh trung vị nồng độ MMP-9 trong huyết tương hai nhóm thai phụ bằng kiểm định Mann – Whitney U. Bảng 2 mô tả nồng

độ MMP-9 huyết tương của hai nhóm thai phụ, trong đó nồng độ MMP-9 trung bình ở nhóm thai phụ tiền sản giật là $286,41 \pm 208,83$ ng/ml và ở nhóm chứng là $411,95 \pm 336,66$ ng/ml. Kết quả cho thấy nồng độ MMP-9 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật thấp hơn so với nhóm chứng là các phụ nữ mang thai bình thường, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p = 0,044$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Timokhina năm 2020, nghiên cứu của Laskowska năm 2017 và nghiên cứu của Montagnana năm 2009, đều xác định nồng độ MMP-9 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật và thai phụ bình thường bằng kỹ thuật ELISA. Nghiên cứu của Timokhina có kết quả nồng độ MMP-9 huyết tương trung bình ở thai phụ bình thường, tiền sản giật sớm, tiền sản giật muộn lần lượt là 1391 ± 599 , 1116 ± 389 , 834 ± 451 ng/ml, nghiên cứu của Laskowska có nồng độ MMP-9 huyết tương trung bình ở thai phụ bình thường, tiền sản giật sớm và tiền sản giật muộn lần lượt là $1752,53 \pm 901,54$, $1450,12 \pm 838,01$, $1450,86 \pm 1165,903$ ng/ml, trong khi đó, nghiên cứu của Montagnana cho thấy giá trị trung vị nồng độ MMP-9 huyết tương là 290 ng/ml ở thai phụ tiền sản giật và 390 ng/ml ở nhóm thai phụ bình thường.¹⁰⁻¹² Còn trong nghiên cứu gần đây của Timokhina năm 2022,

nồng độ MMP-9 ở thai phụ tiền sản giật (749 ± 296 ng/ml) thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (1667 ± 552 ng/ml), $p < 0,001$.¹³ Có thể thấy, nồng độ MMP-9 huyết tương của thai phụ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu vừa nêu, điều này có thể liên quan tới sự khác biệt nồng độ MMP-9 huyết tương ở các quần thể người khác nhau. Mặc dù vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy ở các thai phụ tiền sản giật, nồng độ MMP-9 thấp hơn phụ nữ mang thai bình thường, chứng tỏ MMP-9 có vai trò nhất định trong quá trình mang thai bình thường cũng như trong bệnh lý tiền sản giật. Bình thường, MMP-9 giúp phân giải nhiều nhóm protein chất nền ngoại bào tạo điều kiện cho sự xâm nhập sâu của nguyên bào nuôi vào mô đệm và cơ tử cung cũng như sự xâm nhập của chúng vào động mạch xoắn. Khi thiếu hụt MMP-9, sự tái cấu trúc mô tử cung và đặc biệt là mạch máu bị khiếm khuyết, dẫn đến thiếu máu đến diện rau thai, gây ra tiền sản giật. Bên cạnh đó, cũng có nghiên cứu chỉ ra kết quả ngược lại với kết quả của chúng tôi về sự khác biệt giữa nồng độ MMP-9 huyết tương của thai phụ tiền sản giật và thai phụ bình thường. Cụ thể là nghiên cứu của Meng năm 2016 cho thấy nồng độ MMP-9 trong huyết tương ở nhóm thai phụ tiền sản giật cao hơn so với nhóm đối chứng là các thai phụ mang thai bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.¹⁴

Để xác định sự ảnh hưởng của MMP-9 đến quá trình phát triển của bệnh, chúng tôi tiến hành so sánh nồng độ MMP-9 ở các thai phụ có tuổi thai ≥ 34 tuần và < 34 tuần (Bảng 2). Thời điểm 34 tuần là mốc phân chia tiền sản giật sớm và tiền sản giật muộn. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Timokhina và Laskowska, đều cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ MMP-9 huyết tương vào các thời điểm mang thai tương ứng ở nhóm thai phụ tiền sản giật.^{10,11}

Về mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 và một số triệu chứng của tiền sản giật, có mối tương quan đồng biến giữa nồng độ MMP-9 và huyết áp tâm thu, chứng tỏ nồng độ MMP-9 tăng liên quan đến mức độ tăng của huyết áp tâm thu ở các thai phụ tiền sản giật. Điều này có thể liên quan tới chức năng của MMP-9 đối với mạch máu, chúng có khả năng phân giải elastin thành mạch và làm cho mạch máu kém đàn hồi hơn, là một yếu tố có thể gây tăng huyết áp. Trong khi đó, chưa tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 huyết tương với huyết áp tâm trương và protein niệu ở thai phụ tiền sản giật. Sự khác biệt nồng độ MMP-9 huyết tương giữa các thai phụ tiền sản giật có triệu chứng phù và không có phù cho thấy có sự liên quan giữa MMP-9 trong huyết tương với triệu chứng phù của bệnh lý tiền sản giật. Trong tiền sản giật, biểu hiện phù toàn thân có thể là do sự tăng tính thấm thành mạch do tổn thương nội mô mao mạch và/hoặc tăng giữ natri có thể liên quan đến nội mô cầu thận và protein niệu.¹⁵ Sự tổn thương nội mô mao mạch do mất cân bằng giữa yếu tố tạo mạch và chống tạo mạch, trong đó có thể có sự tác động vào thành mạch của MMP-9 và một số chất khác. Chính vì vậy, thành mạch kém bền và để thoát các chất như protein ra ngoài lòng mạch. Sự tăng song hành MMP-9 cùng với triệu chứng phù có thể có cơ chế tương tự như sự tăng tiết insulin trong đái tháo đường typ 2, điều này cần được làm sáng tỏ thêm ở các nghiên cứu trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ MMP-9 huyết tương trung bình ở nhóm thai phụ bình thường (nhóm chứng) là $411,95 \pm 336,66$ ng/ml cao hơn nhóm thai phụ tiền sản giật là $286,41 \pm 208,83$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

Nồng độ MMP-9 huyết tương ở thai phụ tiền sản giật có mối liên quan với huyết áp tối đa và triệu chứng phù.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gen của các enzym tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội” do PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy làm chủ nhiệm đề tài. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn sự tham gia của GS.TS. Nguyễn Duy Ánh, ThS.BSCKII. Nguyễn Thị Minh Thanh, NHS Phạm Thị Tuyết Chinh, NHS Hoàng Thị Liên - Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và sự tham gia kỹ thuật của CN Phan Mai Hoa, CN Đỗ Thị Hương, CN Nguyễn Minh Huyền – Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014; 2014: e297397. doi:10.1155/2014/297397.
2. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006; 69(3): 562-573. doi:10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
3. Chen J, Khalil RA. Chapter Four - Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. In: Khalil RA, ed. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* Vol 148. Matrix Metalloproteinases and Tissue Remodeling in Health and Disease: Target Tissues and Therapy. Academic Press; 2017: 87-165. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.04.001.
4. Fisher SJ, McMaster M, Roberts JM. Chapter 5 - The Placenta in Normal Pregnancy and Preeclampsia. In: Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG, Lindheimer MD, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Fourth Edition).* Academic Press; 2015: 81-112. doi:10.1016/B978-0-12-407866-6.00005-5.
5. Vandooren J, Van den Steen PE, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): The next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2013; 48(3): 222-272. doi:10.3109/10409238.2013.770819.
6. Espino Y, Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Núñez A, et al. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(7): 1448. doi:10.3390/ijms18071448.
7. Gualdoni G, Gomez Castro G, Hernández R, Barbeito C, Cebal E. Comparative matrix metalloproteinase-2 and -9 expression and activity during endotheliochorial and hemochorial trophoblastic invasiveness. *Tissue Cell.* 2022; 74: 101698. doi:10.1016/j.tice.2021.101698.
8. Nikolov A, Popovski N. Role of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Healthy and Complicated Pregnancy and Their Future Potential as Preeclampsia Biomarkers. *Diagnostics.* 2021; 11(3): 480. doi:10.3390/diagnostics11030480.
9. Bộ Y Tế. *Hướng Dẫn Quốc Gia về Các Dịch vụ Chăm Sóc Sức Khỏe Sinh Sản.*; 2016.
10. Timokhina E, Strizhakov A, Ibragimova S, et al. Matrix Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 Occupy a New Role in Severe Preeclampsia. *J Pregnancy.* 2020; 2020:e8369645. doi:10.1155/2020/8369645.
11. Laskowska M. Altered Maternal Serum Matrix Metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in Severe Early- and Late-Onset Preeclampsia. *BioMed Res Int.* 2017; 2017:e6432426. doi:10.1155/2017/6432426.
12. Montagnana M, Lippi G, Albiero A, 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.
13. Timokhina EV, Владимировна TE, Strizhakov AN, et al. New markers for early

prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2022;(6):50-58. doi:10.18565/aig.2022.6.50-58

14. Meng H, Qi M, Liu Y, Xu L, Li Q. Research on correlation between MMP-9 and early-onset preeclampsia. *Int J Clin Exp Med.* Published

online 2016.

15. August P, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Published online 2023.

Summary

RESEARCH OF MMP-9 CONCENTRATIONS IN THE PLASMA OF PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN

MMP-9 (Matrix metalloproteinase 9) is an enzyme in the protease family called matrix metalloproteinase (MMP) – a family of extracellular matrix proteolytic enzymes. MMP-9 plays many roles in pregnancy and the pathogenesis of preeclampsia. This study was carried out on two groups of pregnant women, including 58 healthy pregnant as controls and 58 preeclamptic patients to determine the concentration of MMP-9 in the plasma of pregnant women, thereby investigating the relationship between MMP-9 level and preeclampsia. The concentration of MMP-9 was determined by the quantitative ELISA technique. The results showed that the plasma concentrations of MMP-9 in the control and patient groups were 411.95 ± 336.66 and 286.41 ± 208.83 (ng/ml), respectively. The concentration of MMP-9 in the plasma of the patient group is lower than that of the control group, and this difference is statistically significant with 95% confidence ($p = 0.044$). In addition, MMP-9 levels are associated with systolic blood pressure and edema in preeclamptic women.

Keywords: Preeclampsia, Matrix Metalloproteinase (MMP), MMP-9.