

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.39-039.41:575.174.015.3]-091

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-65-72>

Поступила в редакцию 21.12.2023

Received 21.12.2023

Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, А. В. Шульга, М. О. Кот

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *MMP-2*, *MMP-9*, *TIMP-2*
И ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
ТИПОВ 2 И 9 ПЛАЦЕНТЫ ЖЕНЩИН
С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ**

Аннотация. Изучены показатели экспрессии матриксных металлопротеиназ (*MMP*) типов 2 и 9 и полиморфизм генов *MMP-2*, *MMP-9* и их тканевого ингибитора (*TIMP-2*) в плацентарной ткани женщин с ранними репродуктивными потерями. Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в первом триместре экспрессия *MMP-2* в препаратах плацентарной ткани существенно выше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. Выявлены ассоциации мутантного аллеля Т полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* и мутантного аллеля С полиморфизма 418 Г/С гена *TIMP-2* с высоким уровнем экспрессии *MMP-2*. Уровни экспрессии *MMP-9* в плаценте женщин с привычным выкидышем и с физиологическим течением беременности статистически значимо не различались.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, привычное невынашивание беременности, экспрессия, полиморфизм, плацента

Для цитирования: Полиморфизм генов *MMP-2*, *MMP-9*, *TIMP-2* и характер экспрессии матриксных металлопротеиназ типов 2 и 9 плаценты женщин с привычным невынашиванием беременности / Т. Н. Гриневич, С. А. Ляликов, А. В. Шульга, М. О. Кот // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 65–72. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-65-72>

Tatyana N. Grinevich, Sergey A. Lyalikov, Andrey V. Shulga, Maksim O. Kot

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

**POLYMORPHISM OF THE *MMP-2*, *MMP-9*, *TIMP-2* GENES AND THE EXPRESSION PATTERN
OF MATRIX METALLOPROTEINASES OF TYPES 2 AND 9 OF THE PLACENTA
OF WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE**

Abstract. Expression indices of matrix metalloproteinases (*MMPs*) of types 2 and 9 and polymorphism of *MMP-2*, *MMP-9* and their tissue inhibitor (*TIMP-2*) genes in placental tissue of women with early reproductive losses were determined. *MMP-2* expression in placental tissue preparations was found to be significantly higher among women with recurrent miscarriage in the first trimester pregnancy than in women with normal pregnancy. Associations of the mutant T allele of the 735 C/T polymorphism of the *MMP-2* gene and the mutant C allele of the 418 G/C polymorphism of the *TIMP-2* gene with a high level of matrix *MMP-2* expression were found. The level of *MMP-9* expression in the placenta of women with recurrent miscarriage and with physiological pregnancy was not statistically significantly different.

Keywords: matrix metalloproteinases, recurrent miscarriage, expression, polymorphism, placenta

For citation: Grinevich T. N., Lyalikov S. A., Shulga A. V., Kot M. O. Polymorphism of the *MMP-2*, *MMP-9*, *TIMP-2* genes and the expression pattern of matrix metalloproteinases types 2 and 9 of the placenta of women with recurrent miscarriage. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 1, pp. 65–72 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-65-72>

Введение. На сегодняшний день доказано, что молекулы матриксных металлопротеиназ (*MMP*) и их тканевые ингибиторы (*TIMP*) играют критическую роль в обеспечении нормального функционирования плаценты. Во время беременности в процессе формирования плаценты происходит пролиферация клеток и перестройка в локальной сосудистой системе. Для успешной имплантации и плацентации необходимо ремоделирование эндометрия матки при участии этих ферментов.

MMP синтезируются целым рядом клеток, например фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками, фагоцитами, лимфоцитами. Активность цинк-зависимых ферментов данного семейства, секретируемых в латентной форме в виде проэнзимов и регулируемых эндогенными ингибиторами (*TIMP*), во время беременности повышается [1]. Желатиназы *MMP-2* и *MMP-9*

играют важную роль в различных физиологических процессах, таких как пролиферация, подвижность клеток, заживление ран, ангиогенез. Кроме того, они играют ключевую роль в инвазии цитотрофобластов на ранних сроках беременности, разрушая базальную мембрану, состоящую преимущественно из коллагена IV типа [2, 3].

Во время беременности в строме клеток ворсин трофобласта, в местах контакта с базальной мембраной, определяются высокие уровни *MMP-2* и *MMP-9* [4]. Установлено, что в первые 6–8 недель (соответствует времени имплантации) экспрессия *MMP-2* доминирует над экспрессией *MMP-9*. На 8–11-й неделе экспрессия *MMP-9* увеличивается и преобладает до конца беременности. Продукция *MMP-9* трофобластом человека определяет скорость инвазии. Таким образом, *MMP-2* играет главную роль в период имплантации, а *MMP-9* – во время инвазии [5, 6]. Успешная инвазия трофобласта обеспечивает нормальное развитие тканей плаценты и эмбриона [7].

Тканевые ингибиторы *TIMP-1* и *TIMP-2* регулируют активность *MMP* [8]. *TIMP-1* и *TIMP-2* экспрессируются децидуальными клетками в течение первого и третьего триместров беременности. Причем большинство *TIMP-1* локализуется в строме децидуальной оболочки, а *TIMP-2* – в ворсинах [9]. На ранних сроках беременности уровни *TIMP* в матке, децидуальной оболочке и плаценте особенно высоки. Пик экспрессии *TIMP-1* коррелирует с наиболее инвазивным периодом развития эмбриона [10]. Напротив, экспрессия *TIMP-2* на протяжении всей беременности повышается постепенно [11].

Для нормального функционирования внеклеточного матрикса должен поддерживаться строгий баланс между активностью *MMP* и факторами их подавления [12]. Дисбаланс между активными *MMP-2* и *TIMP-2* в пользу повышенной активности *MMP-2* может привести к неадекватной деградации внеклеточного матрикса, и наоборот, дисбаланс в пользу *TIMP-2* может снизить активность *MMP-2*, что приведет к избыточному отложению экстрацеллюлярного матрикса. Результатом дисбаланса между процессами синтеза и расщепления матрикса является нарушение процессов имплантации и плацентации, что клинически может проявляться спонтанными выкидышами.

Цель работы – изучить частоту генотипов и аллелей полиморфизмов генов *MMP-2*, *MMP-9*, *TIMP-2* и оценить показатели экспрессии *MMP-2* и *MMP-9* в плацентарной ткани женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы исследования. Всего было обследовано 49 женщин репродуктивного возраста. Из них 26 пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) и ранними репродуктивными потерями (до 12 недель беременности) в анамнезе составили основную группу. Возраст обследуемых этой группы составил от 25 до 39 лет, медиана – 31 (28; 35) год. Критериями включения в исследование были ПНБ, т. е. наличие в анамнезе женщины трех и более самопроизвольных прерываний беременности подряд в сроках до 22 недель, отсутствие тяжелой соматической и гинекологической патологии.

Контрольную группу составили 23 повторнобеременные (искусственный аборт по желанию женщины в анамнезе). У женщин этой группы был благоприятный акушерский анамнез, отсутствовали самопроизвольные выкидыши и другие акушерские осложнения. Возраст женщин контрольной группы составил от 22 до 39 лет, медиана – 35 (31; 39) лет. Исследование в основной группе проводилось с использованием архивного материала (парафиновых блоков) последов и плацентарных площадок, полученных после спонтанно прервавшихся или ранее замерших беременностей. Контролем служили образцы хориальной ткани, взятые при артифициальном аборте.

ДНК плаценты выделяли из срезов архивных тканей плаценты, фиксированных в формалине и залитых в парафиновые блоки, используя фирменный набор QIAamp® DNA FFPE Tissue (QIAGEN, Германия) согласно инструкции производителя. Полиморфные варианты генов (*MMP-2* 735 C/T, *TIMP-2* 418 G/C) в тканях плаценты выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Генотипирование полиморфных локусов гена *MMP-9* Gln279Arg осуществляли методом ПЦР (real-time PCR) с использованием набора реагентов ООО «Синтол» (Россия).

Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартной методике с использованием антител к *MMP-2* (ab86607, 1 : 200, Abcam), *MMP-9* (FNab05247, 1 : 200, FineTest) и Expose mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection System (ab80436, Abcam) и определением положительных

и отрицательных контрольных реакций. Срезы контрокрашивали гематоксилином Майера и заключали в монтирующую среду (Glassel-Synt).

Иммуногистохимическое окрашивание с антителами оценивали с помощью ручного подсчета, выраженность экспрессии – полуколичественным способом в баллах (0 – отрицательная реакция с исследуемыми антителами, 1 балл – слабо выраженная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – резко выраженная).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Результаты статистической обработки представлены в виде величины верхней (Q_{75}) и нижней (Q_{25}) квартилей и медианы ($Me (Q_{25}-Q_{75})$), частоты встречаемости – в процентах с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для сравнения переменных использовали непараметрические критерии: Манна–Уитни (для двух независимых групп) и Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых групп).

Результаты и их обсуждение. Результаты распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов Gln279Arg гена *MMP-9*, 735 C/T гена *MMP-2* и 418 G/C гена *TIMP-2* в основной и контрольной группах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов Gln279Arg гена *MMP-9*, 735 C/T гена *MMP-2* и 418 G/C гена *TIMP-2* в тканях плаценты женщин с ПНБ и женщин с физиологически протекающей беременностью

Table 1. Distribution of genotype and allele frequencies of Gln279Arg polymorphisms of the *MMP-9* gene, 735 C/T of the *MMP-2* gene, and 418 G/C of the *TIMP-2* gene in placental tissues of women with recurrent miscarriage and women with physiological pregnancy

Полиморфизм/генотип, аллель	Частота генотипов исследованных полиморфизмов, % (ДИ)	
	Женщины с ПНБ ($n = 26$)	Контрольная группа ($n = 23$)
<i>MMP-9</i> Gln279Arg		
A/A	42,3 (26,23–58,37)	34,78 (27,63–41,93)
A/G	50,0 (40,29–59,71)	56,52 (44,84–68,2)
G/G	7,69 (4,93–10,45)	8,7 (6,99–10,41)
Аллель А	0,673	0,63
Аллель G	0,327	0,37
<i>MMP-2</i> 735 C/T		
C/C	84,6 (52,27–100)	87,0 (50,48–100,0)
C/T	3,8 (3,16–4,44)	13,0 (10,81–16,39)
T/T	11,5 (7,5–16,5)	0
Аллель С	0,865	0,935
Аллель Т	0,135	0,065
<i>TIMP-2</i> 418 G/C		
G/G	23,1 (18,67–27,43)	73,9 (43,9–100,0)
G/C	69,2 (55,73–82,67)	17,4 (13,88–20,92)
C/C	7,7 (4,94–10,46)	8,7 (5,4–12,1)
Аллель G	0,423	0,174
Аллель С	0,578	0,826

У женщин с ПНБ характер распределения частот и аллелей полиморфизма Gln279Arg гена *MMP-9* достоверно не отличался от аналогичного показателя в контрольной группе ($p > 0,05$).

Доля гомозигот по мутантному аллелю Т/Т полиморфизма 735 C/T гена *MMP-2* у женщин основной группы составила 11,5 %, тогда как в контрольной группе редкий гомозиготный вариант Т/Т не встречался ($p = 0,09$). У женщин с ПНБ частота встречаемости минорного (патологического) аллеля Т была в 2 раза выше, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью, в то время как частота встречаемости протективного аллеля С была выше в контрольной группе.

Частота гомозигот G/G (гомозиготный вариант по «дикому» аллелю) полиморфизма 418 G/C гена *TIMP-2* была статистически значимо выше в контрольной группе ($p = 0,004$). У женщин с ПНБ преобладал гетерозиготный генотип G/C, который встречался в 3,98 раза чаще, чем в контроле

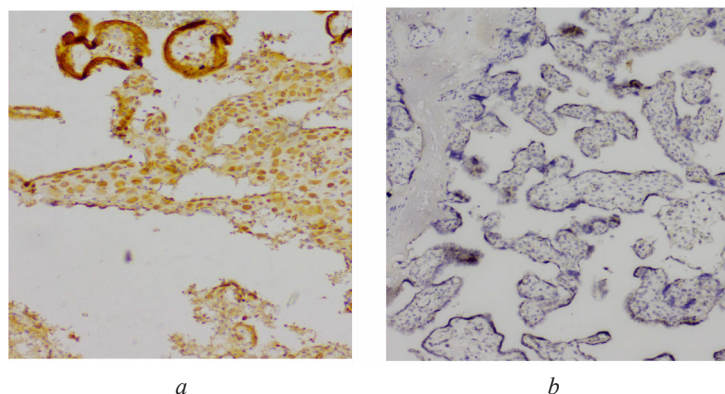


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к *MMP-2* в плаценте женщин основной (а) и контрольной (b) групп. $\times 100$

Fig. 1. Immunohistochemical staining with antibodies to *MMP-2* expression in the placenta of women of experiment (a) and control (b) groups. $\times 100$

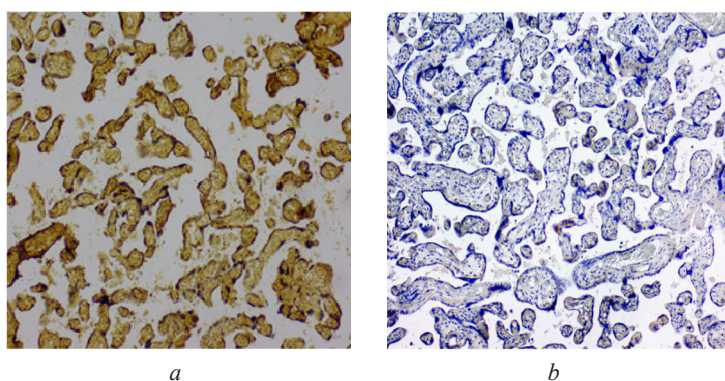


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к *MMP-9* в плаценте женщин основной (а) и контрольной (b) групп. $\times 100$

Fig. 2. Immunohistochemical staining with antibodies to *MMP-9* in the placenta of women of experiment (a) and control (b) groups. $\times 100$

($p < 0,001$). Протективный аллель G гена *TIMP-2* достоверно чаще встречался у женщин с ПНБ ($p = 0,002$), в то время как минорный аллель C данного гена преобладал у женщин с физиологически протекающей беременностью ($p = 0,004$).

Согласно результатам иммуногистохимического исследования, уровни экспрессии *MMP-2* тканями плаценты в исследуемых группах статистически значимо различались ($p = 0,0008$). Так, интенсивность иммуногистохимической реакции *MMP-2* в плацентарной ткани женщин с ПНБ была выше, чем у женщин контрольной группы (рис. 1).

Уровень экспрессии *MMP-9* в образцах основной группы статистически значимо не различался с уровнем экспрессии данной желатиназы в контрольной группе (рис. 2).

Интенсивность экспрессии *MMP* типов 2 и 9 в препаратах плацентарной ткани представительниц обеих групп представлена полуколичественно в баллах (табл. 2).

При изучении степени экспрессии *MMP-2* в препаратах плацентарной ткани женщин с ПНБ в подавляющем большинстве наблюдений (69,23 %) отмечалась резко выраженная экспрессия данного маркера (3 балла). Слабо выраженная (1 балл) и умеренно выраженная (2 балла) экспрессия *MMP-2* в ткани плаценты женщин основной группы выявлена в 15,38 и 11,54 % случаев соответственно. Отсутствие окраски (0 баллов) наблюдалось только у 3,85 % женщин с ПНБ.

Напротив, в контрольной группе в подавляющем большинстве случаев (60,87 %) выявлен отрицательный результат (отсутствие окраски), в то время как слабо выраженная экспрессия *MMP-2* в плацентарной ткани выявлена у 34,78 % женщин с физиологическими родами в анамнезе, умеренно выраженная окраска – только в одном случае (4,35 %), резко выраженная экспрессия маркера в этой группе не наблюдалась.

Таблица 2. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ типов 2 и 9 в препаратах плацентарной ткани женщин с ПНБ и женщин контрольной группы

Table 2. Expression intensity of type 2 and type 9 metalloproteinases in placental tissue preparations of women with recurrent miscarriage and controls

Группа	Уровень экспрессии MMP-2 и MMP-9			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
MMP-2				
Основная ($n = 26$), n (%)	1 (3,85)	4 (15,38)	3 (11,54)	18 (69,23)
Контрольная ($n = 23$), n (%)	14 (60,87)	8 (34,78)	1 (4,35)	0
MMP-9				
Основная ($n = 24$), n (%)	4 (16,67)	15 (62,5)	5 (20,83)	0
Контрольная ($n = 22$), n (%)	5 (22,73)	6 (27,27)	6 (27,27)	5 (22,73)

При изучении степени экспрессии *MMP-9* в препаратах плацентарной ткани женщин основной группы в большинстве наблюдений (62,5 %) отмечалась слабо выраженная экспрессия данного маркера (1 балл). Выраженная экспрессия *MMP-9* (3 балла) в ткани плаценты женщин с ПНБ не встречалась. Отсутствие экспрессии (0 баллов) и умеренно выраженная экспрессия *MMP-9* (2 балла) в плаценте женщин с ПНБ выявлена в 16,67 и 20,83 % случаев соответственно. В контрольной группе результаты экспрессии *MMP-9* по баллам распределились почти равномерно: по 22,73 % (0 и 3 балла) и 27,27 % (1 и 2 балла).

Результаты распределения частот встречаемости генотипов исследуемых полиморфизмов и их аллелей в зависимости от степени выраженности экспрессии *MMP-2* в плацентарной ткани в группе женщин с ПНБ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение частот генотипов полиморфизмов Gln279Arg гена *MMP-9*, 735 C/T гена *MMP-2* и 418 G/C гена *TIMP-2* и их аллелей (%) в зависимости от выраженности экспрессии *MMP-2* в плаценте женщин с ПНБTable 3. Genotype frequency distribution of the *MMP-9* gene Gln279Arg, *MMP-2* gene 735 C/T and the *TIMP-2* gene 418 G/C polymorphisms and their alleles (%) depending on the severity of *MMP-2* expression in the placenta of women with recurrent miscarriage

Полиморфизм/генотип, аллель	Уровень экспрессии MMP-2			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
MMP-2 735 C/T				
C/C	4,54	13,64	13,64	68,18
C/T	0	100,0	0	0
T/T	0	0	0	100,0
Аллель C	4,35	17,39	13,04	65,22
Аллель T	0	25,0	0	75,0
MMP-9 Gln279Arg				
A/A	0	9,09	0	90,91
A/G	7,69	15,38	23,8	53,85
G/G	0	50,0	0	50,0
Аллель A	4,17	12,5	12,5	70,83
Аллель G	6,67	20,0	20,0	53,33
TIMP-2 G418C				
G/G	0	16,67	33,33	50,0
G/C	0	11,11	11,11	77,78
C/C	50,0	0	0	50,0
Аллель G	0	16,67	12,5	70,83
Аллель C	5,0	10,0	10,0	75,0

Распределение уровня экспрессии *MMP-2* в зависимости от генотипов полиморфизма 735 C/T гена *MMP-2* в плацентарной ткани представительниц основной группы было следующим: резко выраженная экспрессия *MMP-2* в плацентарной ткани (3 балла) выявлена у всех женщин с гомозиготным мутантным генотипом (T/T) и в 68,18 % случаев с гомозиготным диким генотипом (C/C), слабо выраженная экспрессия данного маркера (1 балл) – у всех женщин с гетерозиготным генотипом (C/T). Далее нами был проведен анализ распределения иммуногистохимического окрашивания в зависимости от аллельных вариаций полиморфизма 735 C/T гена *MMP-2*. Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины с мутантным аллелем Т имели более высокую степень экспрессии *MMP-2* (3 балла) по сравнению с женщинами с протективным аллелем С ($p = 0,0001$).

Распределение уровня экспрессии *MMP-2* в зависимости от генотипов полиморфизма Gln279Arg гена *MMP-9* было следующим: резко выраженная экспрессия *MMP-2* в плацентарной ткани (3 балла) у большинства (90,91 %) женщин основной группы с гомозиготным диким генотипом (A/A) и почти у половины женщин с гетерозиготным (A/G) и гомозиготным мутантным генотипами (G/G) – 53,85 и 50,0 % соответственно. Однако достоверных ассоциаций между наличием различных вариантов SNP Gln279Arg гена *MMP-9* и интенсивностью иммуноэкспрессии *MMP-2* не обнаружено.

При изучении ассоциаций между полиморфизмом 418 G/C гена ингибитора металлопротеиназы *TIMP-2* и экспрессией *MMP-2* в плаценте женщин с мутантным аллелем С выявлен более высокий уровень иммуногистохимического ответа (3 балла), чем у женщин основной группы, имеющих протективный аллель G ($p = 0,0001$).

Результаты распределения частот встречаемости генотипов исследуемых полиморфизмов и их аллелей в зависимости от степени выраженности экспрессии *MMP-9* в плацентарной ткани в группе женщин с ПНБ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Распределение частот генотипов полиморфизмов Gln279Arg гена *MMP-9*, 735 C/T гена *MMP-2* и 418 G/C гена *TIMP-2* и их аллелей (%)

в зависимости от выраженности экспрессии *MMP-9* в плаценте женщин с ПНБ

Table 4. Genotype frequency distribution of the *MMP-9* gene Gln279Arg, *MMP-2* gene 735 C/T and *TIMP-2* gene 418 G/C polymorphisms and their alleles (%) depending on the expression of *MMP-9* in the placenta of women with recurrent miscarriage

Полиморфизм/генотип, аллель	Уровень экспрессии <i>MMP-9</i>			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
<i>MMP-2</i> 735 C/T				
C/C	10,53	68,42	21,05	0
C/T	0	0	100	0
T/T	66,67	33,33	0	0
Аллель С	10,0	65,0	25,0	0
Аллель Т	50,0	25,0	25,0	0
<i>MMP-9</i> Gln279Arg				
A/A	22,22	55,56	22,22	0
A/G	15,38	69,23	15,38	0
G/G	0	50,0	50,0	0
Аллель А	18,18	63,64	18,18	0
Аллель G	13,33	66,67	20,0	0
<i>TIMP-2</i> G418C				
G/G	0	66,67	33,33	0
G/C	18,75	68,75	12,50	0
C/C	50,0	0	50,0	0
Аллель G	13,64	68,18	18,18	0
Аллель С	22,22	61,11	16,67	0

Анализ распределения уровня экспрессии *MMP-9* в зависимости от генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов показал отсутствие выраженной экспрессии (3 балла) в группе женщин с ПНБ. Во всех случаях при наличии гетерозиготного генотипа (С/Т) полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* наблюдался умеренный уровень экспрессии *MMP-9* (2 балла).

Ассоциаций между интенсивностью иммуноэкспрессии *MMP-9* с генотипами полиморфизмов 735 С/Т гена *MMP-2*, Gln279Arg гена *MMP-9* и 418 G/C гена *TIMP-2* у женщин с ПНБ не выявлено.

При изучении распределения окраски в зависимости от аллелей данных полиморфизмов у лиц с протективным аллелем G полиморфизма 418 G/C гена *TIMP-2* слабая окраска (1 балл) выявлялась чаще, чем у женщин с мутантным С аллелем данного гена ($p = 0,06$).

Выводы

Экспрессия *MMP-2* в препаратах плацентарной ткани у женщин с ПНБ существенно выше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью, уровень экспрессии *MMP-9* в плаценте женщин обеих групп статистически значимо не различался.

Наличие мутантного аллеля Т полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* 418 и мутантного аллеля С полиморфизма 418 G/C гена *TIMP-2* ассоциировано с высоким уровнем экспрессии *MMP-2* в плацентарной ткани женщин с ПНБ.

Ассоциаций между интенсивностью иммуноэкспрессии *MMP-9* с генотипами полиморфизмов 735 С/Т гена *MMP-2*, Gln279Arg гена *MMP-9* и 418 G/C гена *TIMP-2* у женщин с ПНБ не обнаружено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке внутриуниверситетского научного гранта для аспирантов, докторантов и профессорско-преподавательского состава Гродненского государственного медицинского университета «Анализ ассоциаций аллельных вариантов генов системы матриксных металлопротеиназ девятого типа с ранними эмбриональными потерями у женщин с привычным невынашиванием беременности» (2022).

Acknowledgements. The work was financially supported by the intra-university research grant for postgraduate students, doctoral students and academic staff of Grodno State Medical University “Analysis of associations of allelic variants of genes of the matrix metalloproteinase system type nine with early embryonic loss in women with habitual miscarriage of pregnancy” (2022).

Список использованных источников

1. Differential activity of the gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9) in the fetal membranes and decidua, associated with labour / S. Goldman, A. Weiss, V. Eyali, E. Shalev // *Molecular Human Reproduction*. – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 367–373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag040>
2. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (*MMP-2* and -9) in human trophoblast invasion / E. Staun-Ram, S. Goldman, D. Gabarin, E. Shalev // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2004. – Vol. 2. – Art. 59. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-59>
3. Moore, C. S. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology / C. S. Moore, S. J. Crocker // *American Journal of Pathology*. – 2012. – Vol. 180, N 1. – P. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.008>
4. Expression and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors at the maternal-embryonic boundary during mouse embryo implantation / C. M. Alexander, E. J. Hansell, O. Behrendtsen [et al.] // *Development*. – 1996. – Vol. 122, N 6. – P. 1723–1736. <https://doi.org/10.1242/dev.122.6.1723>
5. Extracellular matrix interactions in early human embryos: implications for normal implantation events / T. Turpeenniemi-Hujanen, R. F. Feinberg, A. Kauppila, U. Puistola // *Fertility and Sterility*. – 1995. – Vol. 64, N 1. – P. 132–138.
6. Developmental expression of *MMP-9* (gelatinase B) mRNA in mouse embryos / R. Canete-Soler, Y. H. Gui, K. K. Linask, R. J. Muschel // *Developmental Dynamics*. – 1995. – Vol. 204, N 1. – P. 30–40. <https://doi.org/10.1002/aja.1002040105>
7. Тихаева, К. Ю. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии / К. Ю. Тихаева, Л. Н. Рогова, Л. В. Ткаченко // *Проблемы репродукции*. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 22–29.
8. TIMP-3 binds to sulfated glycosaminoglycans of the extracellular matrix / W. H. Yu, S. Yu, Q. Meng [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, N 40. – P. 31226–31232. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000907200>
9. Expression of gelatinases A and B and their tissue inhibitors by cells of early and term human placenta and gestational endometrium / M. Polette, B. Nawrocki, A. Pintiaux [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 1994. – Vol. 71, N 6. – P. 838–846.
10. Cross, J. C. Implantation and the placenta: Key pieces of the development puzzle / J. C. Cross, Z. Werb, S. J. Fisher // *Science*. – 1994. – Vol. 266, N 5190. – P. 1508–1518. <https://doi.org/10.1126/science.7985020>

11. Tissue inhibitors of metalloproteinases in endometrium of ovariectomized steroid-treated ewes and during the estrous cycle and early pregnancy / A. L. Hampton, A. R. Butt, S. C. Riley, L. A. Salamonsen // *Biology of Reproduction*. – 1995. – Vol. 53, N 2. – P. 302–311. <https://doi.org/10.1095/biolreprod53.2.302>
12. The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis / L. Aresu, S. Benali, D. Giannuzzi [et al.] // *Journal of Veterinary Science*. – 2012. – Vol. 13, N 2. – P. 171–177. <https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.2.171>

References

1. Goldman S., Weiss A., Eyali V., Shalev E. Differential activity of the gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9) in the fetal membranes and decidua, associated with labour. *Molecular Human Reproduction*, 2003, vol. 9, no. 6, pp. 367–373. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag040>
2. Staun-Ram E., Goldman S., Gabarin D., Shalev E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2004, vol. 2, art. 59. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-59>
3. Moore C. S., Crocker S. J. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *American Journal of Pathology*, 2012, vol. 180, no. 1, pp. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.008>
4. Alexander C. M., Hansell E. J., Behrendtsen O., Flannery M. L., Kishnani N. S., Hawkes S. P., Werb Z. Expression and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors at the maternal-embryonic boundary during mouse embryo implantation. *Development*, 1996, vol. 122, pp. 1723–1736. <https://doi.org/10.1242/dev.122.6.1723>
5. Turpeenniemi-Hujanen T., Feinberg R. F., Kauppila A., Puistola U. Extracellular matrix interactions in early human embryos: implications for normal implantation events. *Fertility and Sterility*, 1995, vol. 64, no. 1, pp. 132–138.
6. Canete-Soler R., Gui Y. H., Linask K. K., Muschel R. J. Developmental expression of *MMP-9* (gelatinase B) mRNA in mouse embryos. *Developmental Dynamics*, 1995, vol. 204, no. 1, pp. 30–40. <https://doi.org/10.1002/aja.1002040105>
7. Tikhaeva K. Yu., Rogova L. N., Tkachenko L. V. The role of metalloproteinases in the exchange of endometrial extracellular matrix proteins in normal and pathological conditions. *Problemy reproduktivnoy [Reproductive problems]*, 2020, vol. 26, no. 4, pp. 22–29 (in Russian).
8. Yu W. H., Yu S., Meng Q., Brew K., Woessner J. F. TIMP-3 binds to sulfated glycosaminoglycans of the extracellular matrix. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, vol. 275, no. 40, pp. 31226–31232. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000907200>
9. Polette M., Nawrocki B., Pintiaux A., Massenat Ch., Maquoi E., Volders L., Schaaps J., Birembaut Ph. L., Foidart J. Expression of gelatinases A and B and their tissue inhibitors by cells of early and term human placenta and gestational endometrium. *Laboratory Investigation*, 1994, vol. 71, no. 6, pp. 838–846.
10. Cross J. C., Werb Z., Fisher S. J. Implantation and the placenta: Key pieces of the development puzzle. *Science*, 1994, vol. 266, no. 5190, pp. 1508–1518. <https://doi.org/10.1126/science.7985020>
11. Hampton A. L., Butt A. R., Riley S. C., Salamonsen L. A. Tissue inhibitors of metalloproteinases in endometrium of ovariectomized steroid-treated ewes and during the estrous cycle and early pregnancy. *Biology of Reproduction*, 1995, vol. 53, no. 2, pp. 302–311. <https://doi.org/10.1095/biolreprod53.2.302>
12. Aresu L., Benali S., Giannuzzi D., Mantovani R., Castagnaro M., Falomo M. The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis. *Journal of Veterinary Science*, 2012, vol. 13, no. 2, pp. 171–177. <https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.2.171>

Информация об авторах

Гриневич Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0005-6161-6946>. E-mail: tgrinevich@yandex.by

Ляликов Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: lalikov@tut.by

Шульга Андрей Васильевич – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: grodnoapat@gmail.com

Кот Максим Олегович – студент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/https://0009-0007-9576-2233>. E-mail: sao-fake@yandex.ru

Information about the authors

Tatyana N. Grinevich – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0005-6161-6946>. E-mail: tgrinevich@yandex.by

Sergey A. Lyalikov – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: lalikov@tut.by

Andrey V. Shulga – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: grodnoapat@gmail.com

Maksim O. Kot – Student. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/https://0009-0007-9576-2233>. E-mail: sao-fake@yandex.ru