

## КОНЦЕНТРАЦИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-2,9 У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЕЙ

Малинина Е.И.<sup>1</sup>, Чернышева Т.В.<sup>2</sup>, Рычкова О.А.<sup>1</sup>, Мазалова М.В.<sup>1</sup>, Южакова Н.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Тюменский Государственный медицинский университет МЗ РФ, Тюмень, e-mail: malininaele@mail.ru;

<sup>2</sup>Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, e-mail: cardio72@rambler.ru

В статье рассматриваются вопросы изменения уровня матриксных металлопротеиназ у детей с перинатальной гипоксией. Изучен уровень концентрации матриксной металлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных (n=24), а также новорожденных с признаками перинатальной гипоксии (n=52), как острой, так и хронической. Определены оптимальные значения концентраций матриксной металлопротеиназы-2 (210,75±10,09 нг/мл) и матриксной металлопротеиназы-9 (151,2±27,56 нг/мл) в пуповинной крови здоровых новорожденных. Выявлено возрастание цифр концентраций матриксной металлопротеиназы-2 (p>0,05) и матриксной металлопротеиназы-9 (p<0,05) у новорожденных с перинатальной гипоксией до следующих значений: для матриксной металлопротеиназы-2 – 273,10–322,15 нг/мл и матриксной металлопротеиназы-9 – 430,30–532,36 нг/мл. Острая гипоксия сопровождается более высокими концентрациями матриксной металлопротеиназы-9 и широким размахом показателей при p<0,05. Хроническая гипоксия в большей степени влияет на показатель концентрации матриксной металлопротеиназы-2. Определяется прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 и цифрами систолического артериального давления матери в третьем триместре беременности (R=0,566, p=0,013) и обратная – с концентрацией гемоглобина в крови матери (R=-0,524, p=0,007). Выделено влияние инфицированности матери герпес-вирусами (R=0,635, p=0,019) на уровень концентрации матриксной металлопротеиназы-2 в пуповинной крови. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 > 300 нг/мл – патологический признак развития постгипоксических осложнений.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, перинатальная гипоксия, пуповинная кровь, новорожденные

## THE CONCENTRATION OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2,9 IN NEWBORNS WITH PERINATAL HYPOXIA

Malinina E.I.<sup>1</sup>, Chernysheva T.V.<sup>2</sup>, Rychkova O.A.<sup>1</sup>, Mazalova M.V.<sup>1</sup>, Yuzhakova N.Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State medical University, Tyumen, e-mail: malininaele@mail.ru;

<sup>2</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, e-mail: cardio72@rambler.ru

The article is described the changes of matrix metalloproteinases' levels in children with perinatal hypoxia. The level of concentration of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 was studied in umbilical cord blood of healthy full-term newborns (n=24) and newborns with acute and chronic perinatal hypoxia (n=52). The optimal values of matrix metalloproteinase-2 (210.75±10.09 ng/ml) and matrix metalloproteinase-9 (151.2±27.56 ng/ml) concentrations were determined in umbilical cord blood of healthy newborns. The identified increase in the numbers of the concentrations of matrix metalloproteinase-2 (p>0.05) and matrix metalloproteinase-9 (p<0.05) in newborns with perinatal hypoxia to the following numbers to matrix metalloproteinase-2 (273,10–322,15 ng/ml) and matrix metalloproteinase-9 (430,30–532,36 ng/ml). The acute hypoxia is accompanied by higher concentrations of matrix metalloproteinase-9 and a wide range of indicators at p<0.05. The chronic hypoxia has a greater effect on the concentration of matrix metalloproteinase-2. Determined a direct correlation relationship between the concentration matrix metalloproteinase-9 and figures systolic blood pressure of the mother in the III trimester of pregnancy (R=0,566, p=0,013) and reverse - with the concentration of hemoglobin in the blood of the mother (R=-0,524, p=0,007). The influence of mother's infection with herpes viruses (R=0.635, p=0.019) on the level of matrix metalloproteinase-2 concentration in umbilical cord blood was determined. The concentration of matrix metalloproteinase-9 > 300 ng / ml is a pathological sign of posthypoxic complications.

Keywords: matrix metalloproteinases, perinatal hypoxia, umbilical cord blood, newborns

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) являются наиболее часто регистрируемой патологией у детей первого года жизни в Российской Федерации. Одним из ведущих факторов повреждения ЦНС у новорожденных является перинатальная гипоксия, к которой она проявляет высокую чувствительность. Ишемизация нервной ткани приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышению образования свободных радикалов [1]. В условиях дефицита кислорода под воздействием патологических форм кислорода увеличивается активность матриксных металлопротеиназ – протеолитических ферментов, основная роль которых заключается в деградации соединительно-тканного матрикса тканей [2–4]. Именно повышенная концентрация металлопротеиназ приводит к образованию структурных тканевых дефектов и развитию воспаления [5, 6]. Концентрация матриксных металлопротеиназ увеличивается прямо пропорционально тяжести возникших нарушений. Однако нельзя отрицать тот факт, что при длительности перинатальной гипоксии более 8 недель происходит активизация провоспалительных цитокинов, что способствует повышению проницаемости сосудов нервной ткани [7–9]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) разнообразны по своей структуре и объектам их воздействия. Матриксная металлопротеиназа-2 (ММП-2) и матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) повреждают гематоэнцефалический барьер путем воздействия на коллаген 9-го типа, входящий в состав его базальной мембраны. Действуя на ангиогенез, они играют роль в нарушении целостности кровеносных сосудов, повреждение которых сопряжено с миграцией лейкоцитов, а лейкоцитарная инфильтрация центральной нервной системы способствует развитию в ней воспалительной реакции. В настоящее время не существует универсальных биохимических маркеров перинатального гипоксически-ишемического повреждения нервной системы. Разработка методов ранней диагностики позволит избежать многих серьезных последствий ишемии мозга, а также улучшить лечение церебральных нарушений у детей. В основе перинатальной гипоксии лежит нарушение плацентарного кровообращения. В эксперименте *in vivo* установлено, что в плаценте синтезируются несколько изоформ матриксных металлопротеиназ, но главная роль в «антенатальном» гомеостазе плода принадлежит ММП-2 и ММП-9. Матриксная металлопротеиназа-2 гидролизует адгезивные белки, приводит их к деградации и формированию нестабильности соединительнотканного каркаса органов и тканей, что способствует развитию гестационных осложнений, таких как преждевременный разрыв плодных оболочек, гестоз, преэклампсия и др. Основным протеин миелина, компонента белого вещества, является точкой приложения для матриксной металлопротеиназы-9 в центральной нервной системе. Повреждение, которого при гипоксии или ишемии нарушает миелинизацию нейронов и замедляет восстановление нервной ткани плода и новорожденного. В связи с вышесказанным изучение

концентраций матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов в пуповинной крови новорожденных рассматривается как одно из перспективных направлений диагностики ишемических состояний.

Цель исследования: определить влияние антенатальных факторов на уровень концентрации матриксной металлопротеиназы-2, матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови новорожденных с перинатальной гипоксией.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования явились 76 доношенных новорожденных, рожденных в условиях специализированного перинатального центра в г. Тюмени в 2017 г. Новорожденные были разделены на две группы: основная (n=52) и контрольная (n=24). Критериями включения в основную группу являлись: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, аномалии родовой деятельности, длительный безводный период, стремительные роды, тугое обвитие пуповиной, а также задержка внутриутробного развития плода, возникшая на фоне осложненного течения беременности. В группу контроля вошли пациенты без признаков перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза. Проводился анализ медицинской документации матерей: индивидуальных карт беременных и родильниц (ф111/у), истории родов (ф096/у). Определение уровня матриксной металлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-9 осуществлялось путем иммуноферментного анализа (ИФА) тест-системой R&D Systems Quantikine ELISA для матриксной металлопротеиназы-2 и eBioscience Platinum ELISA для матриксной металлопротеиназы-9. Статистическая обработка проводилась в программе Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) версия 22.0.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ течения антенатального периода новорожденных исследуемых групп показал, что средний возраст матерей в первой группе (дети с перинатальной гипоксией) составил  $29,3 \pm 0,72$  года, во второй группе (дети без гипоксии) –  $26,9 \pm 1,54$  года при  $p > 0,05$ , что считается репродуктивным возрастом в Российской Федерации, не превышая возрастной диапазон от 20 до 35 лет. Все матери имели благополучный социальный портрет. Детей, рожденных от беременностей путем экстракорпорального оплодотворения, в исследовании не было. 63,6% новорожденных исследуемых групп родились от первой одноплодной беременности и первых родов per vias naturalis. Патологическое течение беременности зарегистрировано у 100% матерей первой группы и у 64,3% во второй группе. Рассмотрим представленность осложнений в первой и второй группе соответственно: угроза прерывания беременности в первом и третьем триместрах 100% и 64,2% ( $p=0,046$ ), симптомы острой респираторной вирусной инфекции 90,9% и 35,71% ( $p=0,012$ ), дисфункция плаценты 72,7% и 7,14% ( $p=0,002$ ), патологическая

прибавка веса 72,7% и 35,7% ( $p>0,05$ ), отеки, вызванные беременностью, 54,5% и 14,3% ( $p=0,031$ ). Такие состояния, как развитие раннего гестоза (45,4%), повышение артериального давления во время беременности (45,4%), глюкозурия беременных (45,4%), встретилась только у матерей, чьи дети имели признаки перенесенной перинатальной гипоксии при  $p<0,05$ . Напротив, анемия беременных регистрировалась у 42,8% матерей второй группы, отражая реакцию организма беременной на повышение объема циркулирующей крови ( $p<0,05$ ). Соматический статус матерей не имел достоверных различий в исследуемых группах (вегетососудистая дистония – 75,7–35,7%, хронический гастрит – 54,5–28,5%, заболевания щитовидной железы – 45,5–21,4%). Гинекологическая патология была представлена в виде эрозии шейки матки у всех матерей первой группы. Все исследуемые новорожденные были доношенными без врожденных пороков развития, не нуждались в респираторной поддержке, гендерная представленность в группах не имела достоверных отличий. Масса тела колебалась от 2670 до 4400 г. В раннем неонатальном периоде только у детей с перинатальной гипоксией отмечались токсическая эритема (72,7%)  $p<0,001$ , кефалогематома (45,4%)  $p<0,02$ , кривошея (36,4%)  $p=0,02$ . На третьи сутки пребывания в родильном доме новорожденные выписывались в домашние условия. При дальнейшем наблюдении за детьми исследуемых групп было отмечено, что только после перенесенной перинатальной гипоксии диагностированы клинические признаки гиповитаминоза D (45,5%)  $p=0,021$ , атопического дерматита (54,5%)  $p=0,034$ , постгипоксической кардиопатии (54,5%)  $p<0,05$ . Количество детей с анемией в первой группе (81,1%) было в 1,8 раз больше по сравнению со второй (35,7%) группой при  $p=0,043$ . При диспансерном обследовании детей первой группы в возрасте 1 месяца до 90,9% из них имели малые аномалии развития сердца, что отражает влияние перинатальной гипоксии на формирование дефицитов микро- и макронутриентов (в первую очередь кальция, магния, железа и цинка) у ребенка, а также признаков соединительнотканной дисплазии. Известно, что перинатальную гипоксию сопровождают повышенный синтез патологических форм кислорода и незрелость антиоксидантных систем, таких как супероксиддисмутаза, система глутатиона, которые регулируют образование ММП и их изоформ [9]. Несмотря на достаточное количество публикаций о влиянии ферментов – матриксных металлопротеиназ – на течение различных заболеваний, отсутствуют данные об оптимальных уровнях концентраций в крови, а тем более в пуповинной крови, ребенка, и их возрастной динамике. Не стоит забывать, что состав пуповинной крови – уникальная среда, на которую оказывают влияние как физиологические, так и патологические факторы, являясь «зеркалом» благополучного состояния плода [10]. Уровень оптимальных значений концентраций для ММП-2 и ММП-9 в исследовании представлял собой среднее значение концентраций изучаемых показателей у здоровых

новорожденных в пуповинной крови (контрольная группа). Кроме того, основная группа детей с перинатальной гипоксией условно разделена на две подгруппы по характеру гипоксического воздействия: «острое» (n=25) и «хроническое» (n=27). Средний показатель для ММП-2 составил  $210,75 \pm 10,09$  нг/мл, для ММП-9 –  $151,2 \pm 27,56$  нг/мл (табл. 1).

Таблица 1

Средняя концентрация матричных металлопротеиназ в пуповинной крови новорожденных

	Новорожденные с перинатальной гипоксией		Здоровые	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	Острая	Хроническая			
ММП-2 нг/мл	$273,10 \pm 34,20$	$322,15 \pm 30,76$	$210,75 \pm 10,09$	0,075	0,081
ММП-9 нг/мл	$532,36 \pm 23,62^*$	$430,30 \pm 22,64^*$	$151,2 \pm 27,56$	0,022	0,032

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  критерий  $\chi^2$ , p<sub>1</sub> – сравнение концентрации ММП у новорожденных с острой ПГ и здоровыми; p<sub>2</sub> – сравнение концентрации ММП у новорожденных с хронической ПГ и здоровыми

При интерпретации результатов в группе новорожденных с перинатальной гипоксией отмечено возрастание значений концентраций матричных металлопротеиназ и при интранатальной гипоксии, и при хронической. Вариабельность концентраций матричных металлопротеиназ при острой гипоксии характеризовалась следующими величинами: ММП-2 –  $238,9$ – $307,3$  нг/мл; ММП-9 –  $508,74$ – $555,98$  нг/мл, при этом уровень повышения матричной металлопротеиназы-9 был значимо выше, чем уровень концентрации матричной металлопротеиназы-2. Среднее значение показателя концентрации ММП-9 ( $532,36 \pm 23,62$  нг/мл) в группе пациентов с острой гипоксией выше по сравнению с показателем средней концентрации ММП-9 ( $151,2 \pm 27,56$  нг/мл) у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Отмечено повышение концентрации матричной металлопротеиназы-9 более чем в 3,5 раза по сравнению с условно нормальными значениями данного. В основе этого явления лежат особенности патогенеза острой гипоксии и локализации фермента ММП-9. Острая интранатальная гипоксия способствует развитию стрессовой реакции со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем у плода, формированию анаэробного метаболизма, а также снижению его сердечной функции, что может привести к фатальным последствиям для плода и ребенка. При остром повреждении головного мозга основным источником матричных металлопротеиназ являются лейкоциты, которые проникают в вещество мозга, так и сами клетки мозга (нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и эндотелиоциты). Лейкоциты пуповинной крови – одна из локализаций фермента матричной металлопротеиназы-9. Средняя концентрация матричной металлопротеиназы-2 ( $273,10 \pm 34,20$  нг/мл) в пуповинной крови новорожденных при острой гипоксии превышала в 1,3 раза показатель у здоровых новорожденных ( $210,75 \pm 10,09$ ) при  $p > 0,05$ . ММП-2, в

отличие от матричной металлопротеиназы-9, входит в состав тканей пуповины и не рассматривается как маркер воздействия острой гипоксии на плод. Вариабельность показателей концентраций матричных металлопротеиназ у новорожденных в пуповинной крови характеризовалась меньшим размахом и степенью повышения их уровня при длительном воздействии гипоксии: ММП-2 – 291,39–352,91 нг/мл; ММП-9 – 407,66–452,94 нг/мл. Средняя концентрация матричной металлопротеиназы-9 у детей первой группы с хронической гипоксией составила  $430,30 \pm 22,64$  нг/мл, что в 2,8 раз выше значения в контрольной группе –  $151,2 \pm 27,56$  нг/мл при  $p=0,032$ . Для матричной металлопротеиназы-2 средняя концентрация составила  $322,15 \pm 30,76$  нг/мл в группе новорожденных с хронической гипоксией. Показатель концентрации матричной металлопротеиназы-2 ( $322,15 \pm 30,76$  нг/), определяемый в пуповинной крови новорожденных с перинатальной гипоксией, превышает данный показатель при остром воздействии в 1,2 раза, при хроническом – в 1,5 раза у новорожденных без гипоксического воздействия ( $210,75 \pm 10,09$  нг/мл) при  $p > 0,05$ . Таким образом, перенесенная перинатальная гипоксия сопровождается повышением концентрации матричной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови новорожденного ребенка. Повышение концентрации ММП-9 следует рассматривать как ранний маркер неврологических нарушений, тогда как высокие концентрации ММП-2 в большей степени отражают неблагоприятное течение антенатального периода (осложнения беременности, особенности исходного нутритивного, соматического статуса матери).

На основании проведения корреляционного анализа выделены факторы, определяющие уровень значений концентраций матричных металлопротеиназ в пуповинной крови у новорожденных, подвергшихся воздействию внутриутробной гипоксии. Для матричной металлопротеиназы-9 определена прямая корреляционная зависимость между показателем концентрации ММП-9 в пуповинной крови новорожденного и уровнем артериального давления матери в третьем триместре беременности ( $R=0,426$ ,  $p=0,02$ ); наличием патоморфологических изменений в плаценте ( $R=0,506$ ,  $p=0,014$ ); признаками перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных ( $R=0,666$ ,  $p=0,017$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционная взаимосвязь концентрации ММП-2 и ММП-9 с особенностями анамнеза детей с перинатальной гипоксией

Критерий	ММП-2	Критерий	ММП-9
Авидность IgG к ВПГ	$R=0,587$ , $p=0,014$	Уровень АД матери	$R=0,426$ , $p=0,02$
Титр антител IgG к ЦМВ	$R=0,549$ , $p=0,003$	Уровень гемоглобина в крови матери	$R=-0,391$ , $p=0,009$

Приступы аффективно-респираторных судорог	R=0,574, p=0,01	Патоморфологические признаки ХМПН	R=0,506, p=0,014
Эпизоды транзиторного тахипноэ	R=0,453, p=0,015	ППЦНС	R=0,666, p=0,017

Рассматривая патогенетический аспект описанных состояний, можно сказать, что в их основе лежит эндотелиальная дисфункция, которая приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, что влечет за собой расстройства церебральной гемодинамики плода и новорожденного [11]. Нарушение кровоснабжения головного мозга неизменно приводит к изменению метаболизма в мозговой ткани, изменениям ее компенсаторных способностей в ответ на факторы агрессии окружающей среды. Обратная корреляционная зависимость показала взаимосвязь между показателем концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови у ребенка в ранний неонатальный период и уровнем гемоглобина в крови матери (R=-0,391, p=0,009), что требует пристального внимания акушеров-гинекологов к формированию анемии у беременных в контексте развития постгипоксических осложнений у ребенка. Корреляционный анализ позволил определить зависимость между показателем концентрации матриксной металлопротеиназы-2 и особенностями соматического статуса детей, перенесших перинатальную гипоксию. Прямая корреляционная взаимосвязь выявлена между наличием приступов аффективно-респираторных судорог у ребенка (R=0,574, p=0,01) и эпизодами транзиторного тахипноэ в раннем неонатальном периоде (R=0,453, p=0,015), иллюстрируя исход или остаточные проявления постгипоксической энцефалопатии, а также результат внутриутробного нутритивного дефицита. Помимо этого, повышение матриксной металлопротеиназы-2 в пуповинной крови коррелировало с показателем avidности антител IgG к вирусу простого герпеса у матери (R=0,587, p=0,014), а также с титром IgG антител к цитомегаловирусу (R=0,549, p=0,003) в крови матери. Описанные изменения подтверждают мнение авторов о взаимосвязи матриксных металлопротеиназ с системой провоспалительных цитокинов.

**Заключение.** Уровень концентрации матриксных металлопротеиназ: матриксной металлопротеиназы-2 (210,75±10,09 нг/мл) и матриксной металлопротеиназы-9 (151,2±27,56 нг/мл), исследуемый методом иммуноферментного анализа в пуповинной крови, является оптимальным для здоровых новорожденных. Внутриутробная гипоксия плода сопровождается повышением уровня концентраций матриксной металлопротеиназы-2 (273,10–322,15 нг/мл) и матриксной металлопротеиназы-9 (430,30–32,36 нг/мл) в пуповинной

крови новорожденных. Как острое, так и хроническое воздействие гипоксии сопровождается более высокими концентрациями матриксной металлопротеиназы-9 и более широким размахом его показателей ( $p < 0,05$ ). Повышенное содержание матриксной металлопротеиназы-9 отражает повреждение базальной мембраны сосудов, развитие эндотелиальной дисфункции, что затрудняет процессы адаптации ребенка в раннем неонатальном периоде. Уровень концентрации матриксной металлопротеиназы-9 более 350 нг/мл следует рассматривать как патологический предиктор развития постгипоксических состояний. Осложненное течение беременности (угроза прерывания беременности, дисфункция плаценты), особенности материнского нутритивного (дефицит магния, кальция, железа) и соматического (нейроциркуляторная дистония) статусов в большей степени влияют на показатель концентрации матриксной металлопротеиназы-2. Путем корреляционного анализа выявлена зависимость значения концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови новорожденного от уровня систолического артериального давления матери в третьем триместре беременности ( $R=0,426$ ,  $p=0,02$ ), концентрации гемоглобина в материнской крови ( $R=-0,391$ ,  $p=0,009$ ), патоморфологических признаков хронической фетоплацентарной недостаточности в плаценте ( $R=0,506$ ,  $p=0,014$ ). На показатель концентрации матриксной металлопротеиназы-2 влияет перенесенная матерью герпесвирусная инфекция ( $R=0,549$ ,  $p=0,003$ ) как отражение взаимодействия системы протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ с иммунной системой, а именно с провоспалительными цитокинами, белками острой фазы, факторами врожденного иммунитета.

### Список литературы

1. Чугунова Т.Н., Кореновский Ю.В., Лобанов Ю.Ф. Матриксные металлопротеиназы у новорожденных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Врач-аспират. 2016. № 1.1. С.188-194.
2. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2017. P.25-29. DOI:10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
3. Swarnakar S., Jana S. Matrix Metalloproteinases. Encyclopedia of Signaling Molecules. 2018. P.3005-3013. DOI:10.1007/978-3-319-67199-4\_101814.
4. Шадрина А.С., Терешкина И.В., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Уткин Д.О., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм // Патогенез. 2017. № 2. С.14-23.

5. Василькова Т.В., Тимофеев А.Ю., Данович П.Ю., Барбачев К.И., Абакунчик Н.С. Матриксные металлопротеиназы как медиатор патогенетических процессов // Интернаука. 2017. № 27. С.10-11.
6. Das S., Bandopadhyay S., Das S. Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Health and Disease. *Current Chemical Biology*. 2015. Vol 8. No 3. P. 184-214. DOI:10.2174/221279680803150420095017.
7. Hirono J., Sanaki H., Kitada K., Sada H., Suzuki A., Lie L.K., Segi-Nishida E., Nakagawa K., Hasegawa H. Expreition of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice. *NeuroReport*. 2018. Vol. 29. No. 3. P.174-180. DOI:10.1097/wnr.0000000000000946.
8. De Luca C., Papa M. Matrix Metalloproteinases, Neural Extracellular Matrix, and Central Nervous System Pathology. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017. P. 167-202. DOI:10.1016/bs.pmbts.2017.04.002.
9. Rosenberg G.A. Matrix Metalloproteinases and Extracellular Matrix in the Central Nervous System. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. 2017. P. 291-295. DOI:10.1016/b978-0-12-803058-5.00061-8.
10. Румянцев А.Г., Румянцев А.С. Пуповинная кровь, как источник информации о состоянии плода // *Педиатрия*. 2012. № 3. С. 43-52.
11. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 4. С. 18-22.