

УДК 618.3607:577.2

<https://doi.org/10.52420/umj.25.1.42>

<https://elibrary.ru/FNXCGC>



Маркеры деградации внеклеточного матрикса при преждевременном разрыве плодных оболочек

Александр Александрович Дубовой^{1,2}, Владимир Алексеевич Тюльпинов^{1,2✉}, Виктор Алексеевич Аксененко¹, Лилия Вячеславовна Хомутова^{1,3}

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Россия

³Ставропольский краевой клинический перинатальный центр, Ставрополь, Россия

✉ look_down@list.ru

Аннотация

Цель — комплексное изучение сывороточных и гомогенатных уровней матриксной металлопротеиназы 9-го типа (ММР-9), ее тканевого ингибитора (ТИМР-1) и пропептида проколлагена 1-го типа (P1CP) у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) для оценки их диагностической и патогенетической значимости, а также их корреляции с клиническими и морфологическими параметрами.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование «случай — контроль». В основную группу вошло 25 пациенток с ПРПО и преждевременными родами в сроке 22–33⁶ недель; группу контроля — 50 женщин со срочными родами в сроке 37–41⁶ недель. Методом иммуноферментного анализа определены уровни ММР-9, ТИМР-1 и P1CP в сыворотке крови и супернатанте гомогената.

Результаты. У пациенток с ПРПО выявлен статистически значимый дисбаланс в системе ММР-9/ТИМР-1 по сравнению с контрольной группой. Медианный уровень ММР-9 выше в основной группе (50,52 нг/мл против 43,67 нг/мл; $p < 0,050$), ТИМР-1 ниже — (44,74 нг/мл против 51,15 нг/мл; $p < 0,050$). Индекс ММР-9/ТИМР-1 значимо выше в группе ПРПО (1,13 против 0,85; $p < 0,010$). Уровень P1CP демонстрировал разнонаправленную динамику. Выявлена прямая связь между индексом ММР-9/ТИМР-1 и наличием гистологического хориоамнионита ($r = 0,670$; $p < 0,050$).

Заключение. Полученные данные указывают на системный дисбаланс протеолиза при ПРПО, коррелирующий с локальным воспалением. Комбинированный анализ ММР-9, ТИМР-1 и P1CP в сыворотке крови и гомогенате плодных оболочек представляет собой перспективный инструмент для оценки риска и понимания патогенеза ПРПО.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, хориоамнионит, биомаркеры, ММР-9, ТИМР-1, P1CP

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке внутреннего гранта Ставропольского государственного медицинского университета по договору от 31 января 2025 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Ставропольского краевого клинического перинатального центра № 1 (протокол № 8 от 17 февраля 2025 г.). Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на включение и участие в исследовании.

Для цитирования: Маркеры деградации внеклеточного матрикса при преждевременном разрыве плодных оболочек / А. А. Дубовой, В. А. Тюльпинов, В. А. Аксененко, Л. В. Хомутова // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 1. С. 42–52. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.1.42>. EDN: <https://elibrary.ru/FNXCGC>.

Markers of Extracellular Matrix Degradation in Premature Rupture of Fetal Membranes

Aleksandr A. Dubovoy^{1,2}, Vladimir A. Tyulpinov^{1,2✉},
Viktor A. Aksenenko¹, Liliya V. Khomutova^{1,3}

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, Stavropol, Russia

✉ look_down@list.ru

Abstract

Objective is to comprehensively study serum and homogenate levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), its tissue inhibitor (TIMP-1), and type I procollagen propeptide (PICP) in patients with premature rupture of membranes (PROM) to assess their diagnostic and pathogenetic significance, as well as their correlation with clinical and morphological parameters.

Materials and methods. A prospective case-control study was conducted. The main group consisted of 25 patients with PROM and preterm birth at 22–33⁶ weeks. The control group consisted of 50 women with term births at 37–41⁶ weeks. MMP-9, TIMP-1, and PICP levels were determined in blood serum and homogenate supernatant with ELISA.

Results. Patients with PROM showed a statistically significant imbalance in the MMP-9/TIMP-1 system compared to the control group. The median MMP-9 level was higher in the main group — 50.52 ng/mL versus 43.67 ng/mL ($p < 0.050$), while the TIMP-1 level was lower — 44.74 ng/mL versus 51.15 ng/mL ($p < 0.050$). The MMP-9/TIMP-1 index was significantly higher in the PROM group (1.13 vs. 0.85; $p < 0.010$). The PICP level showed mixed dynamics. A direct relationship was found between the MMP-9/TIMP-1 index and the presence of histological chorioamnionitis ($r = 0.670$; $p < 0.050$).

Conclusion. The obtained data indicate a systemic imbalance in proteolysis in PROM, correlating with local inflammation. Combined analysis of MMP-9, TIMP-1, and PICP in serum and membranes represents a promising tool for assessing the risk and understanding the pathogenesis of PROM.

Keywords: premature rupture of membranes, preterm labor, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, chorioamnionitis, biomarkers, MMP-9, TIMP-1, PICP

Funding. This research was supported by an internal grant from Stavropol State Medical University, under contract dated 31 January 2025.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Stavropol Regional Clinical Perinatal Center № 1 (protocol No. 8 dated 17 February 2025). The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki. All patients provided written informed consent for inclusion and participation in the study.

For citation: Dubovoy AA, Tyulpinov VA, Aksenenko VA, Khomutova LV. Markers of extracellular matrix degradation in premature rupture of fetal membranes. *Ural Medical Journal*. 2026;25(1):42–52. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.1.42>. EDN: <https://elibrary.ru/FNXCGC>.

© Дубовой А. А., Тюльпинов В. А., Аксененко В. А., Хомутова Л. В., 2026

© Dubovoy A. A., Tyulpinov V. A., Aksenenko V. A., Khomutova L. V., 2026

Список сокращений

95 % ДИ — 95 %-й доверительный интервал

ПР — преждевременные роды

ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек

AUC — площадь под кривой (*англ.* area under curve)

ММР-9 — матриксная металлопротеиназа 9 (*англ.* matrix metalloproteinase 9)

p — уровень значимости

PICP — С-терминальный пропептид проколлагена I типа (*англ.* procollagen I C-terminal propeptide)

r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена

ROC — рабочая характеристика приемника (*англ.* receiver operating characteristic)

ТИМР-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 (*англ.* tissue inhibitor of metalloproteinase 1)

U — U-критерий Манна — Уитни

Введение

Преждевременные роды (в сроке от 22 до 36⁶ недель беременности) остаются глобальной проблемой перинатологии, до 40–50 % всех случаев преждевременных родов ассоциированы с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [1, 2].

Развитие ПРПО обусловлено совокупностью множества факторов. Измененная морфология мембран, включая выраженный отек и нарушение коллагеновой сети, наблюдаемое при ПРПО, чаще всего вызвана факторами, связанными с бактериальной инфекцией и (или) воспалительными цитокинами [3–7]. Ключевым звеном в патогенезе ПРПО считается нарушение целостности внеклеточного матрикса плодных оболочек, в частности деградация коллагена I и III типов [8]. Этот процесс регулируется системой «фермент — ингибитор», где матриксная металлопротеиназа 9 (*англ.* matrix metalloproteinase 9, ММР-9) играет ведущую роль в протеолизе, а ее тканевой ингибитор (*англ.* tissue inhibitor of metalloproteinase 1, ТИМР-1) — его ингибировании [9–13].

Несмотря на обширные данные о локальной экспрессии ММР-9 и ТИМР-1 в тканях плодных оболочек при ПРПО [14], их системные уровни, отражающие общий протеолитический статус, изучены в меньшей степени. Остается неясным, как системные уровни этих маркеров соотносятся с локальным воспалением и деградацией тканей. Более того, диагностический потенциал их комбинации, особенно с включением маркера обмена коллагена — С-терминального пропептида проколлагена I типа (*англ.* procollagen I C-terminal propeptide, РІСР), — изучен недостаточно.

Хорошо изучено, что матриксные металлопротеиназы разрушают интерстициальные коллагены, действуя преимущественно на коллаген типа I [15]. Имеются статьи 2019–2025 гг., в которых представлено использование РІСР как маркера синтеза коллагена I в кардиологии, онкологии, урологии и других областях [16–20]. Однако в контексте беременности [21], особенно в исследовании ПРПО, это направление остается малоизученным, о чем свидетельствует отсутствие разработанных на этой основе диагностических методов [22]. Восполнение такого пробела представляется перспективным направлением.

Цель — комплексное изучение сывороточных и гомогенатных уровней ММР-9, ТИМР-1 и РІСР у пациенток с ПРПО для оценки их диагностической и патогенетической значимости, а также их корреляции с клиническими и морфологическими параметрами.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники

Проведено проспективное исследование формата «случай — контроль». В основную группу включено 25 беременных с диагнозом ПРПО и преждевременными родами в сроке

22–33⁶ недель; группу контроля — 50 условно здоровых женщин, родоразрешенных в доношенном сроке (37–41⁶ недель).

Критерии включения: одноплодная беременность, информированное добровольное согласие. Также обязательным критерием включения для основной группы являлось наличие подтвержденного (клинически и лабораторно) ПРПО.

Критерии исключения: многоплодная беременность, подозрение на врожденные пороки плода, индуцированная беременность с применением вспомогательных репродуктивных технологий, инвазивные процедуры на шейке матки в анамнезе, тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации.

Лабораторные методы

Забор периферической венозной крови у пациенток основной группы проводился при поступлении в стационар; в группе контроля — в амбулаторных условиях в плановом порядке в сроке 28–33⁶ недели. Сыворотка крови замораживалась при –20 °С. Концентрации ММР-9, TIMP-1 и PICP определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с инструкциями производителя (Cloud-Clone Corp., США). В лунки планшета, предварительно покрытые антителами, специфичными к исследуемым антигенам, добавлялись стандарты и образцы сыворотки и супернатанта гомогената тканей плодных оболочек. Вторая инкубация была с биотин-конъюгированным антителом, специфичным к антигенам. Затем в каждую лунку планшета добавлялся авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена. После добавления раствора субстрата TMB (Thermo Fisher Scientific Inc., США) изменение цвета наблюдалось только в тех лунках, которые содержали специфический рецептор к антигену, антитело, конъюгированное с биотином, и авидин, конъюгированный с ферментом. Реакция «фермент — субстрат» останавливалась добавлением раствора серной кислоты, изменение цвета измерялось спектрофотометрически при длине волны (450±10) нм с помощью анализатора «УНИПЛАН-ПИКОН» (ЗАО «Пикон», Россия). Концентрация соответствующего антигена в образцах определялась с помощью программы, заложенной в иммуноферментный анализатор и основанной на сравнении оптической плотности образцов со стандартной кривой.

На этапе гистологического исследования фрагменты плодных оболочек фиксировались в 10%-м нейтральном формалине. После проводки и заливки в парафин готовились срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Микроскопия проводилась с использованием светового микроскопа «Микромед 1» (ООО «Наблюдательные приборы», Россия) для выявления признаков хориоамнионита (нейтрофильной инфильтрации, отека, некроза).

На основании известных патогенетических механизмов ПРПО, включающих в себя как активацию протеолиза, так и нарушение синтеза и деградации коллагена, были рассчитаны и проанализированы интегральные показатели:

- 1) индекс ММР-9/TIMP-1 (баланс протеолиза) — простое отношение концентраций (нг/мл/нг/мл); отражает текущий баланс между протеолитической активностью и ее ингибированием, где значения >1 указывают на преобладание деструктивных процессов;
- 1) комбинированный маркер (протеолиз-коллаген) — произведение индекса ММР-9/TIMP-1 на концентрацию PICP (нг/мл); отражает комплексное нарушение гомеостаза внеклеточного матрикса.

Статистическая обработка данных

Для обработки данных использовано программное обеспечение SPSS Statistics 28.0 (IBM, США) и MedCalc Statistical Software 22.0 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Проверка распределения на нормальность проведена с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для сравнения количественных показателей между группами применен непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Для оценки корреляций использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Различия приняты за статистически значимые при $p < 0,050$ ¹.

Диагностическая эффективность изучаемых маркеров в отношении выявления ПРПО оценивалась методом ROC-анализа². Для каждого маркера рассчитаны площадь под ROC-кривой (англ. area under curve, AUC) с 95 %-м доверительным интервалом (95 % ДИ), чувствительность, специфичность. Для сравнения AUC различных маркеров между собой и оценки статистической значимости различий в их диагностической точности применялся метод ДеЛонга.

Результаты

Группы были сопоставимы по сроку гестации на момент взятия крови. В основной группе статистически значимо чаще встречался гистологически подтвержденный хориоамнионит (19/25 (76 %) против 6/50 (12 %) в контроле; $p < 0,001$), что подтверждает важную роль инфекционно-воспалительного компонента в исследуемой когорте.

В ходе анализа сыворотки и гомогената оболочек выявлены достоверные корреляции между уровнями маркеров в этих компартментах. Наиболее тесная связь наблюдалась для ММР-9 ($r = 0,780$; $p < 0,001$) и индекса ММР-9/ТИМР-1 ($r = 0,810$; $p < 0,001$) между сывороткой и гомогенатом в группе ПРПО. В контрольной группе корреляции были слабее или отсутствовали. Это свидетельствует о том, что при ПРПО происходит выброс протеолитических ферментов из очага воспаления в оболочки в системный кровоток.

На этапе сравнительного анализа определены статистически значимые различия в профиле изучаемых маркеров между исследуемыми группами (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение концентрации ММР-9, ТИМР-1, РІСР и индекса ММР-9/ТИМР-1 между группами, медиана [25-й; 75-й процентиля]

Биомаркер	Группа ПРПО ($n = 25$)	Группа контроля ($n = 50$)	p (U)
ММР-9, нг/мл	50,52 [43,79; 66,01]	43,67 [41,16; 49,94]	0,032
ТИМР-1, нг/мл	44,74 [41,77; 55,98]	51,15 [48,58; 64,46]	0,041
Индекс ММР-9/ТИМР-1	1,13 [0,96; 1,48]	0,85 [0,80; 0,96]	0,005
РІСР, нг/мл	11,18 [8,44; 16,95]	16,80 [14,56; 19,39]	0,125

В группе ПРПО уровень ММР-9 и расчетный индекс ММР-9/ТИМР-1 были достоверно выше, а уровень ТИМР-1 ниже, чем в группе контроля. Уровень РІСР не показал единой направленности изменений в группе ПРПО. Однако при стратификации основной группы выявились две подгруппы: с низким (< 10 нг/мл, $n = 11$) и высоким (> 17 нг/мл, $n = 7$) уровнем РІСР. При этом в группе с высоким уровнем РІСР медианный индекс ММР-9/ТИМР-1 был максимальным (1,45), а частота хориоамнионита достигала 100 %. Это позволяет предположить наличие различных патогенетических фенотипов ПРПО: с преобладанием угнетения синтеза коллагена и компенсаторным усилением его синтеза на фоне активной деградации.

¹ p — уровень значимости.

²ROC — рабочая характеристика приемника (англ. receiver operating characteristic).

Для оценки связи системных маркеров с локальным процессом проведен корреляционный анализ между биохимическими показателями и наличием гистологически подтвержденного хориоамнионита в основной группе (рис. 1).

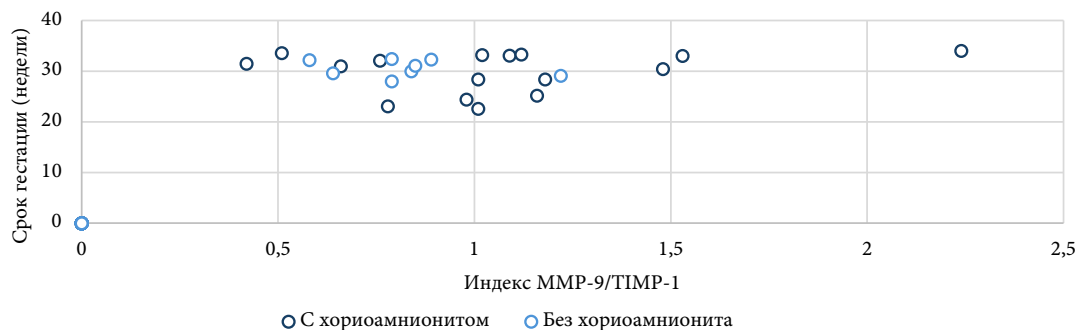


Рис. 1. Диаграмма рассеяния, демонстрирующая взаимосвязь между индексом MMP-9/TIMP-1 и сроком гестации на момент родоразрешения

По результатам корреляции выявлена статистически значимая умеренная положительная корреляция между значением индекса MMP-9/TIMP-1 и наличием хориоамнионита ($r = 0,670$; $p < 0,050$). Это означает, что более высокий индекс ассоциирован с большей вероятностью инфекционно-воспалительного поражения оболочек.

Для оценки диагностической эффективности как отдельных, так и комбинированных маркеров в отношении ПРПО проведен ROC-анализ (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Результаты ROC-анализа маркеров ПРПО

Маркер	AUC	95 % ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %
MMP-9	0,84	0,75–0,93	80	82
TIMP-1	0,79	0,69–0,89	76	74
Индекс MMP-9/TIMP-1	0,88	0,80–0,96	84	86
PICP	0,71	0,59–0,83	72	68
Комбинированный маркер	0,94	0,89–0,99	90	88

Примечание: комбинированный маркер = (MMP-9/TIMP-1) $\times$ PICP.

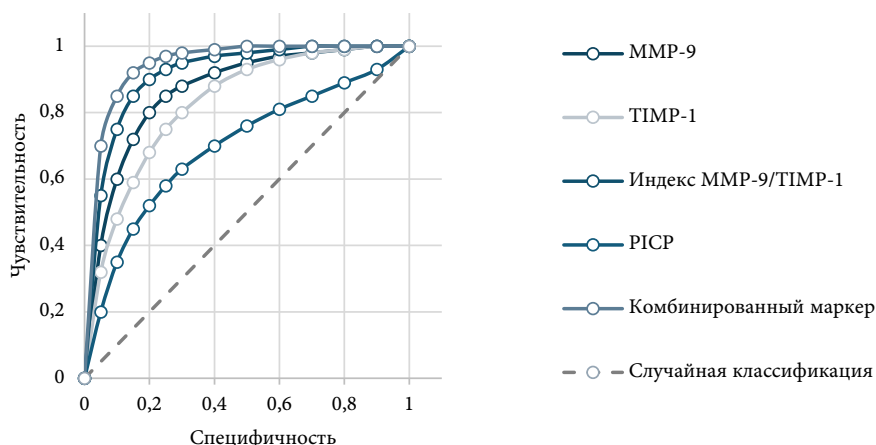


Рис. 2. ROC-кривые диагностических маркеров ПРПО

По результатам ROC-анализа определена различная диагностическая эффективность изучаемых параметров. Наибольшая AUC среди одиночных маркеров отмечена для индекса MMP-9/TIMP-1 ($AUC = 0,88$), который превзошел как MMP-9 ($AUC = 0,84$), так и TIMP-1 ($AUC = 0,79$). Это свидетельствует о том, что оценка баланса протеолитической системы обладает большей информативностью, чем анализ концентраций ее отдельных компонентов. Комбинированный маркер показал максимальную диагностическую точность — $AUC = 0,94$ (95 % ДИ 0,89–0,99). Статистическое сравнение AUC методом ДеЛонга подтвердило, что эффективность маркера достоверно выше, чем у индекса MMP-9/TIMP-1 ($p = 0,048$). Превосходство над изолированным MMP-9 также имело место, приближаясь к уровню статистической значимости ($p = 0,062$).

Таким образом, интеграция данных о балансе протеолиза (MMP-9/TIMP-1) и маркере обмена коллагена (PICP) в единый показатель достоверно повышает способность дифференцировать пациенток с ПРПО, что патогенетически обосновано комплексным характером нарушений внеклеточного матрикса.

Обсуждение

Результаты исследования демонстрируют, что ПРПО ассоциирован с дисбалансом в системе протеолиза, что подтверждается повышением уровня MMP-9, снижением TIMP-1 и, как следствие, ростом индекса MMP-9/TIMP-1 в группе ПРПО по сравнению с контрольной группой. Эти данные согласуются с работами, показывающими активацию MMP-9 в амниотической жидкости и тканях оболочек при ПРПО [23–25], но дополняют их доказательствами системных изменений, доступных для неинвазивного мониторинга.

Ключевым является выявление сильной корреляции между индексом MMP-9/TIMP-1 и гистологическим хориоамнионитом. Это подтверждает центральную роль инфекционно-воспалительного процесса как триггера активации протеолиза, ведущего к ПРПО. Комплексный подход, заключающийся в одновременной оценке фермента, его ингибитора и маркера деградации субстрата, позволил создать высокоэффективную диагностическую модель. Наибольшую диагностическую точность ($AUC = 0,94$) продемонстрировал комбинированный маркер, интегрирующий информацию как о дисбалансе протеолиза (MMP-9/TIMP-1), так и об интенсивности обмена коллагена (PICP). Это прямо указывает на то, что именно комбинация маркеров, отражающая разные стороны патогенеза — воспалительную активацию и структурное ремоделирование матрикса, — обладает максимальным потенциалом для идентификации ПРПО.

Выявленные сильные корреляции между сывороточными и тканевыми уровнями MMP-9 и TIMP-1 являются ключевым аргументом в пользу того, что системные изменения отражают локальный патологический процесс в плодных оболочках. Это обосновывает правомерность использования сыворотки как объекта для неинвазивной диагностики. Различия в динамике PICP между компартментами (сыворотка/гомогенат) подчеркивает сложность его интерпретации и требует дальнейшего изучения для понимания, является ли низкое сывороточное отношение PICP маркером неблагоприятного фенотипа.

Особый интерес представляют разнонаправленные изменения PICP. Этот факт указывает на гетерогенность патогенеза ПРПО и предполагает, что в одних случаях ведущим механизмом является недостаточный синтез коллагена, а в других — его усиленный, но неадекватный распад. Это наблюдение открывает путь к персонализированному подходу в прогнозировании и потенциально профилактике ПРПО.

Полученные данные определяют несколько направлений для будущего внедрения в клиническую практику. Во-первых, высокая диагностическая точность комбинированного индекса ($AUC = 0,94$) и его расчет на основе доступной сыворотки крови создают предпосылки для разработки коммерческой тест-системы или алгоритма, интегрированного в автоматический биохимический анализатор. Такой тест мог бы использоваться как вспомогательный метод для верификации диагноза ПРПО в сомнительных случаях (например, при высоком индексе амниотической жидкости). Во-вторых, выявленная корреляция уровня маркеров с тяжестью гистологического хориоамнионита и латентным периодом открывает возможность их использования для стратификации риска и выбора акушерской тактики. В-третьих, стратификация по уровням PISP, предполагающая выделение различных патогенетических фенотипов, в будущем может лечь в основу персонализированного подхода. Например, при фенотипе с низким PISP (предполагаемым угнетением синтеза) могут быть перспективны стратегии, направленные на стимуляцию репарации (под контролем безопасности), тогда как при фенотипе с высоким PISP и воспалением — агрессивная противовоспалительная терапия.

Необходимо отметить ряд ограничений настоящей работы. Исследование проведено по дизайну «случай — контроль» в одном центре, что не позволяет установить причинно-следственные связи и требует валидации результатов на независимой проспективной когорте. Для подтверждения гипотезы о различных патогенетических фенотипах необходимы дальнейшие исследования, включающие в себя оценку экспрессии генов синтеза и деградации коллагена в самих оболочках параллельно с сывороточными маркерами. Перспективным направлением является проведение лонгитюдного проспективного исследования с участием беременных из групп высокого риска для оценки прогностической значимости предложенных маркеров в отношении угрозы ПРПО до его наступления.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

- 1) у пациенток с ПРПО обнаруживается системный дисбаланс в системе ММР-9/ТИМР-1, характеризующийся сдвигом в сторону преобладания протеолитической активности;
- 2) интегральный показатель — индекс ММР-9/ТИМР-1 — демонстрирует высокую диагностическую значимость и ассоциирован с наличием хориоамнионита;
- 3) сильная корреляция сывороточных уровней ММР-9 и ТИМР-1 с их тканевыми концентрациями подтверждает, что системные маркеры отражают локальный патологический процесс, обосновывая возможность неинвазивной диагностики;
- 4) наибольшую диагностическую точность демонстрирует комбинированный маркер, интегрирующий индекс ММР-9/ТИМР-1 и уровень PISP, что подтверждает ключевую роль комплексного нарушения гомеостаза внеклеточного матрикса в патогенезе ПРПО;
- 5) разнонаправленная динамика PISP указывает на гетерогенность заболевания и возможность выделения различных патогенетических фенотипов;
- 6) комплексное определение ММР-9, ТИМР-1 и PISP в сыворотке крови позволяет не только идентифицировать пациенток с ПРПО, но и предположить ведущий патогенетический механизм заболевания.

Полученные данные открывают перспективы для дальнейшего углубленного изучения роли ММР-9, ТИМР-1 и PISP в патогенезе ПРПО, разработки тест-систем, алгоритмов для

оценки риска ПРПО у пациенток из групп высокого риска, что может способствовать своевременному проведению профилактических мероприятий и, как следствие, улучшению перинатальных исходов.

Список источников | References

1. Gorczyca K, Koziół MM, Kimber-Trojnar Ż, Kępa J, Satora M, Rekowska AK, et al. Premature rupture of membranes and changes in the vaginal microbiome — Probiotics. *Reproductive Biology*. 2024;24(3):100899. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2024.100899>.
2. Garg A, Jaiswal A. Evaluation and management of premature rupture of membranes: A review article. *Cureus*. 2023;15(3):e36615. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.36615>.
3. Menon R, Richardson LS, Lappas M. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta*. 2019;79:40–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.11.003>.
4. Baisova AR, Amirasanov EY, Frankevich VE, Chagovets VV, Tyutyunnik VL. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;(10):21–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.199>.
5. Bautista-Bautista G, Salguero-Zacarias S, Villeda-Gabriel G, García-López G, Osorio-Caballero M, Palafox-Vargas ML, et al. Escherichia coli induced matrix metalloproteinase-9 activity and type IV collagen degradation is regulated by progesterone in human maternal decidual. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):645. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06847-8>.
6. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(7):409–419. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>.
7. Yang ST, Wang PH. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) and secondary intra-amniotic infection/inflammation. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023;62(1):187–188. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.09.007>.
8. Lei H, Furth EE, Kalluri R, Chiou T, Tilly KI, Tilly JL, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(9):1971–1978. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI119001>.
9. Mogami H, Kishore AH, Word RA. Collagen type 1 accelerates healing of ruptured fetal membranes. *Scientific Reports*. 2018;8(1):696. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18787-9>.
10. Nguyen LM, Aronoff DM, Eastman AJ. Matrix metalloproteinases in preterm prelabor rupture of membranes in the setting of chorioamnionitis: A scoping review. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2023;89(1):e13642. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13642>.
11. Amberg BJ, Hodges RJ, Rodgers KA, Crossley KJ, Hooper SB, DeKoninck PLJ. Why do the fetal membranes rupture early after fetoscopy? A review. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2021;48(7):493–503. DOI: <https://doi.org/10.1159/000517151>.
12. Mennella JM, Underhill LA, Collis S, Lambert-Messerlian GM, Tucker R, Lechner BE. Serum decorin, biglycan, and extracellular matrix component expression in preterm birth. *Reproductive Sciences*. 2021;28(1):228–236. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00251-1>.
13. Yan H, Zhu L, Zhang Z, Li H, Li P, Wang Y, et al. HMGB1-RAGE signaling pathway in pPROM. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;57(2):211–216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.02.008>.
14. Vadillo-Ortega F, Estrada-Gutiérrez G. Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(Suppl 1):19–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00579.x>.
15. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): Etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 2018;46(5):465–488. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0027>.
16. Ying M, Mao J, Sheng L, Wu H, Bai G, Zhong Z, et al. Biomarkers for prostate cancer bone metastasis detection and prediction. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(5):705. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm13050705>.
17. Cheng X, Wang L, Wen X, Gao L, Li G, Chang G, et al. TNAP is a novel regulator of cardiac fibrosis after myocardial infarction by mediating TGF-β/Smads and ERK1/2 signaling pathways. *EBioMedicine*. 2021;67:103370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103370>.
18. Rubiś PP, Dziewięcka E, González A, Cleland JGF. High variability in assays of blood markers of collagen turnover in cardiovascular disease: Implications for research and clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2025;27(5):901–904. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.3375>.

19. Ureche C, Dodi G, Șerban AM, Covic AS, Voroneanu L, Hogaș S, et al. Predictive value of collagen biomarkers in advanced chronic kidney disease patients. *Biomolecules*. 2023;13(2):389. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13020389>.
20. Yang C, Qiao S, Song Y, Liu Y, Tang Y, Deng L, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Pathology*. 2019;43:107150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107150>.
21. Nikolov AG, Popovski NK, Blazhev AB, Blazheva S. Comparison of serum levels of collagen type I turnover markers in early-onset preeclampsia and healthy pregnant women. *Folia Medica*. 2021;63(4):519–526. DOI: <https://doi.org/10.3897/folmed.63.e60249>.
22. Mikkelsen E, Huppertz B, Singh R, Ravn K, Hatt L, Kruhøffer M, et al. mRNA and protein expression in human fetal membrane cells: Potential biomarkers for preterm prelabor rupture of the fetal membranes? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15826. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242115826>.
23. Zuo G, Dong JX, Zhao FF, Chen Y. Expression of matrix metalloproteinase-9 and its substrate level in patients with premature rupture of membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(4):441–445. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1250734>.
24. Litwiniuk M, Radowicka M, Krejner A, Wielgoś M, Grzela T. The MMP-9/TIMP-1 imbalance and the reduced level of TGF- β in the cervical area of amniotic membrane is a possible risk factor of PROM and premature labor — proof-of-concept study. *Ginekologia Polska*. 2017;88(7):379–384. DOI: <https://doi.org/10.5603/GPa.2017.0071>.
25. Sukhikh GT, Kan NE, Tyutyunnik VL, Sannikova MV, Dubova EA, Pavlov KA, et al. The role of extracellular inducer of matrix metalloproteinases in premature rupture of membranes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(4):656–659. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1015416>.

Информация об авторах

Александр Александрович Дубовой — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; акушер-гинеколог родового отделения с операционными, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Россия.

E-mail: alexander@dubovoj.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5029-7278>

Владимир Алексеевич Тюльпинов ✉ — ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; врач-стажер акушерского физиологического отделения с совместным пребыванием матери и ребенка, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Россия.

E-mail: look_down@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8458-7473>

Виктор Алексеевич Аксененко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: aksenenko_va@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-6524>

Лилия Вячеславовна Хомутова — ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; акушер-гинеколог акушерского отделения патологии беременности, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр, Ставрополь, Россия.

E-mail: lvh165@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7050-8891>

Information about the authors

Aleksandr A. Dubovoy — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Continuing Professional Education Program, Stavropol State Medical University,

Stavropol, Russia; Obstetrician-Gynecologist of Maternity Ward with Operating Rooms, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russia.

E-mail: alexander@dubovoj.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5029-7278>

Vladimir A. Tyulpinov [✉] — Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Continuing Professional Education Program, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; Trainee Physician of the Obstetric Physiology Department with a Joint Stay of Mother and Child, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russia.

E-mail: look_down@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8458-7473>

Viktor A. Aksenenko — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Continuing Professional Education Program, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: aksenenko_va@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-6524>

Liliya V. Khomutova — Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Continuing Professional Education Program, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, Stavropol, Russia.

E-mail: lvh165@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7050-8891>

Рукопись получена: 3 декабря 2025. Одобрена после рецензирования: 24 декабря 2025. Принята к публикации: 28 января 2026.

Received: 3 December 2025. Revised: 24 December 2025. Accepted: 28 January 2026.