

УДК 618.36

DOI: 10.17816/pmj38578-92

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПЛАЦЕНТАРНОМ АНГИОГЕНЕЗЕ

Г.К. Садыкова^{1*}, А.А. Олина^{1,2,3}

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург,

³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PLACENTAL ANGIOGENESIS

G.K. Sadykova^{1*}, A.A. Olina^{1,2,3}

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg,

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Литературные данные свидетельствуют, что нарушение экспрессии некоторых видов металлопротеиназ может быть следствием различных причин, как эндогенных, так и экзогенных. В обзоре дан анализ современных представлений о роли матриксных металлопротеиназ в процессах плацентарного ангиогенеза. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базе данных PubMed за период 1994–2021 гг.

Изучение активности и функции металлопротеиназ при различных гестационных осложнениях, связанных с формированием первичной плацентарной недостаточности, могли бы помочь в поиске диагностических маркеров этих нарушений.

Ключевые слова. Матриксные металлопротеиназы, плацентарная недостаточность, плацентарный ангиогенез.

© Садыкова Г.К., Олина А.А., 2021

tel. +7 902 479 87 42

e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru

[Садыкова Г.К. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии

№ 1; Олина А.А. – доктор медицинских наук, первый заместитель директора, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, профессор кафедры акушерства и гинекологии].

© Sadykova G.K., Olina A.A., 2021

tel. +7 902 479 87 42

e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru

[Sadykova G.K. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Olina A.A. – MD, PhD, First Deputy Director, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology].

The literature data indicate that the impaired expression of some types of metalloproteinases can result from different causes, both endogenous and exogenous. A modern notion of the role of matrix metalloproteinases in the processes of placental angiogenesis is analyzed. There was used literature research method according to the database PubMed for 1994–2021. The study of the activity and function of metalloproteinases in various gestational complications associated with the formation of primary placental insufficiency could have helped to search the diagnostic markers of these disorders.

Keywords. Matrix metalloproteinases, placental insufficiency, placental angiogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Внеклеточный матрикс (ВКМ) – это пластичная матрица, обеспечивающая структуру трехмерной организации биологических тканей. ВКМ участвует в процессах клеточной пролиферации, дифференцировки, адгезии, миграции и инвазии [1], а его деградация и ремоделирование являются центральными механизмами для структурных изменений биологических тканей. Наступление беременности, эмбриональное и фетальное развитие также требует деградации ВКМ, чтобы обеспечить полноценную имплантацию и плацентарный ангиогенез [2]. Деградация ВКМ регулируется посредством протеаз: сериновых протеаз, катепсинов и матриксных металлопротеиназ (ММП), а ее нарушение может приводить к акушерским осложнениям [3–5].

При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных PubMed за период 1994–2021 гг.

МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ МЕМБРАННОГО ТИПА: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТРУКТУРА

Металлопротеиназы представляют собой семейство из 24 цинк-зависимых эндопептидаз, способных к деградации практически всех компонентов ВКМ. Среди них выделяют: коллагеназы, желатиназы, стро-

мелизины, ММП мембранного типа (МТ-ММП) [6, 7]. Литературные данные широко описывают участие МТ-ММП в процессах пролиферации, инвазии и ангиогенеза преимущественно опухолевого генеза [8–11]. Однако публикации, рассматривающие их роль во время беременности, немногочисленны. Этот обзор посвящен функциональным особенностям плацентарных МТ-ММП, а также их участию в патофизиологии беременности.

Все типы семейства ММП имеют схожую структуру. Различаются они своей доменной организацией. Эти домены включают про-домен, каталитический домен, соединительный домен и домен гемопексина [12]. МТ-ММП делятся на две группы: МТ-ММП, закрепленные трансмембранным доменом, за которым следует цитоплазматический домен (МТ1-, МТ2-, МТ3- и МТ5-ММП), а также группа МТ-ММП, закрепленных гликозилфосфатидилинозитолом (ГФИ), у которых отсутствует цитоплазматический домен (МТ4- и МТ6-ММП) [13].

МТ-ММП могут функционировать как мономеры, так и гомодимеры [14, 15]. Важно отметить, что гомодимеризация играет важную роль в регуляции активности МТ-ММП, например в активации ММП-2, опосредованной МТ1-и МТ2-ММП. Деградация ВКМ каталитическим доменом является основной функцией ММП, остальные функции реализуются другими доменами МТ-ММП. Например,

домен гемопексина участвует в белковых взаимодействиях, позволяя олигомеризировать МТ1-ММП. Цитоплазматический домен может взаимодействовать с другими внутриклеточными белками, трансдуцируя информацию из внеклеточной среды [16]. Кроме того, считается, что он регулирует внутриклеточный транспорт МТ-ММП и его деградацию [9]. Соединительный домен в МТ4-и МТ6-ММП участвует в трансдукции сигналов посредством липидных растров, а также придает им чувствительность к фосфолипазам [17].

ММП секретируются в виде неактивных зимогенов (функционально неактивных предшественников ферментов) с про-доменом, ингибирующим протеазу. Про-домен содержит остаток цистеина, который взаимодействует с ионами цинка в каталитическом домене. Это взаимодействие необходимо для активации ММП. Данный процесс происходит следующим образом. Во-первых, про-домен расщепляется, затем промежуточный продукт ММП, а также другие протеазы могут полностью удалить про-домен, что приводит к активации ММП [18]. Кроме того, активация ММП также может быть результатом конформационного изменения про-домена или активации активными видами кислорода, которые взаимодействуют со свободным цистеином в про-домене [19].

МТ-ММП взаимодействуют с широким спектром субстратов, которые разрушают компоненты ВКМ, включая находящиеся в стенке матки и спиральных артериях, такие как фибронектин, витронектин, коллаген IV и ламинин [20]. Кроме того, МТ-ММП могут расщеплять проформы цитокинов, включая TGF- β и TNF- α , что приводит к их активации [21–23]. Помимо регуляции иммунного ответа, эти цитокины также модулируют некоторые функции плаценты. Было показано, что TGF- β ин-

гибирует инвазию трофобласта [24]. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) способен индуцировать экспрессию МТ1- и МТ2-ММП в цитотрофобласте в первую волну инвазии [25]. Ряд исследований также показал, что ФНО- α ограничивает инвазию трофобласта за счет повышенной секреции активаторов фибринолиза и плазминогена 1 (PAI₁) [26, 27].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНЫХ МТ-ММП

Плацентарные МТ-ММП в первом триместре беременности. Специализированные плацентарные клетки, цитотрофобласты, реализуют различные процессы, необходимые для функционирования плаценты и успешного прогрессирования беременности. Можно выделить три различные субпопуляции цитотрофобластов: ворсинчатые цитотрофобласты (VTs), синцитий, представляющий собой классический плацентарный барьер, транспортирующий материнские питательные вещества в кровотоки плода и продуцирующий гормоны беременности, а также экстравиллярные цитотрофобласты (ЭВТ), которые внедряются в децидуальную ткань и фиксируют плаценту в области плацентарной площадки. Часть ЭВТ достигает спиральных артерий и перестраивают их в широкие сосуды с низким сопротивлением, обеспечивая адекватное кровоснабжение плода [28]. Все эти процессы, то есть слияние трофобластов, инвазия и ремоделирование спиральных артерий, требуют деградации ВКМ, что еще раз указывает на значительную роль ММП во время беременности, особенно в первом триместре.

МТ-ММП располагаются в определенных областях базальной мембраны, где они играют активную роль в перичеллюлярном

протеолизе [29]. Это их особенность, необходимая для процесса инвазии трофобласта. Действительно, в первом триместре МТ1-ММП локализируются в базальной мембране, т.е. структуре ВКМ, которая подвергается деградации при прогрессии инвазии [30]. Экспрессия этой ММП в цитотрофобласте сохраняется на протяжении всего первого триместра беременности [31]. Экспрессия МТ1-ММП наблюдается и в ЭВТ [32–35], и в периваскулярных трофобластах, мигрирующих в спиральные артерии [36, 37].

Среди других членов семейства МТ-ММП только МТ2-ММП экспрессируется в изолированных трофобластах в первом триместре на уровнях, сходных с МТ1-ММП [25, 38]. МТ2-ММП преимущественно экспрессируется в ЭВТ, и с более слабой экспрессией – в ворсинчатых трофобластах [33, 39].

Однако, помимо инвазии цитотрофобласта, в первом триместре беременности МТ-ММП могут быть задействованы и в других процессах плацентарного развития. МТ1-ММП продуцируется в фетоплацентарных эндотелиальных клетках, образующих первые плацентарные сосуды [40]. МТ1-ММП является ключевым звеном в деградации матрикса во время ангиогенеза [41], а ее блокирование снижает потенциал формирования сети фетоплацентарных эндотелиальных клеток человека, выделенных из плаценты при доношенной беременности [40], что подтверждает роль МТ1-ММП в неоваскуляризации или раннем сосудистом развитии плаценты.

Все МТ-ММП, за исключением МТ6-ММП, экспрессируются в первом триместре в децидуальной ткани. МТ1- и МТ4-ММП экспрессируются в ЭВТ, достигающих децидуальной ткани, а также в децидуальных фибробластах и естественных киллерных

клетках матки, контролирующих глубину инвазии цитотрофобласта. МТ2-ММП преимущественно продуцируется в цитотрофобласте, тогда как МТ3- и МТ5-ММП в основном локализируются в децидуальных стромальных клетках [41]. При изучении экспрессии МТ1-, МТ2-, МТ3- и МТ5-ММП в децидуальном секреторном эндометрии оказалось, что в децидуальном париетальном и децидуальном базальном эндометрии все четыре вида МТ-ММП были обнаружены во всех отделах децидуальной ткани, а также в синцитиотрофобласте и ЭВТ, достигающих базального эндометрия [42].

1. Плацентарные МТ-ММПС во втором триместре беременности. По понятным причинам отбор проб во втором триместре беременности в основном был основан на неинвазивных методах, таких как скрининг сыворотки крови и ультразвуковое исследование. Согласно литературным данным, изученные в этот период плацентарные МТ-ММП остаются неспецифичными. Все типы МТ-ММП, кроме МТ6-ММП, были обнаружены в децидуальной ткани во втором триместре беременности [43].

2. Плацентарные МТ-ММПС в третьем триместре беременности. Все типы МТ-ММП были обнаружены в плаценте третьего триместра беременности [4, 44–46]. Это особенно удивительно для МТ6-ММП, которая не экспрессируется в плаценте в течение второго триместра беременности.

В третьем триместре МТ1-ММП экспрессируется в нескольких типах плацентарных клеток, включая синцитиотрофобласт, ворсинчатый цитотрофобласт и эндотелий фетоплацентарных сосудов [39, 47]. Как уже упоминалось выше, эксперименты *in vitro* предполагают роль МТ1-ММП в фетоплацентарном ангиогенезе [39]. МТ2-, МТ3-,

MT5- и MT6-ММП локализованы в синцитиотрофобласте [13, 44], при этом MT2-, MT3- и MT5-ММП также присутствуют в ворсинчатом цитотрофобласте [4]. Напротив, экспрессия MT4-ММП наблюдалась преимущественно в сосудах пуповины [48].

Аналогично их экспрессии в первом и втором триместре беременности, все типы MT-ММП, за исключением MT6-ММП, экспрессируются в децидуальной ткани в течении всей беременности [41]. MT-ММП также были идентифицированы в плодных оболочках после родов. За исключением MT3-ММП, все типы MT-ММП экспрессируются в амнионе [49, 50].

3. Изменения экспрессии MT-ММП в плаценте во время беременности. Еще одним важным вопросом при изучении плацентарных MT-ММП, который был недостаточно изучен, является динамика их экспрессии во время беременности. В исследовании с использованием микроматриц [51] было показано, что несколько генов, участвующих в различных биологических процессах, таких как пролиферация, дифференцировка и ангиогенез клеток, по-разному регулировались в плаценте человека в первом и третьем триместрах, причем большее количество генов, участвующих в этих процессах, были верифицированы в плацентах первого триместра беременности.

В другом исследовании с изучением микроматриц была проанализирована экспрессия гена MT-ММП в цитотрофобластах из плаценты первого триместра и было показано, что в ранние сроки могут быть обнаружены только MT1- и MT2-ММП [25].

Данные исследования, проведенного под руководством J.E. Myers et al. демонстрируют особенности экспрессии MT-ММП цитотрофобластов, выделенных из плаценты

первого и третьего триместров путем обработки тканей перколяционным градиентным центрифугированием и иммунопурификации [52, 53]. Из всех MT-ММП только MT1-ММП и MT2-ММП экспрессировались как в первом, так и в третьем триместрах, причем экспрессия MT2-ММП была выше в первом. Это изменение экспрессии подчеркивает функциональное различие первого и третьего триместров, поскольку, в отличие от первого, в третьем не происходит эндovasкулярное ремоделирование [54].

Плацентарные MT-ММПС при осложнениях беременности. Хорошо известно, что тяжелые осложнения беременности, связанные с неглубокой или нарушенной инвазией цитотрофобласта и ремоделированием спиральных артерий, такие как преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП), являются следствием первичной плацентарной недостаточности, возникающей на ранних сроках беременности [28]. Клинически как ПЭ, так и ЗРП проявляются только во втором и третьем триместрах [55]. Таким образом, взаимосвязь ММП с ПЭ и ЗРП в основном анализировалась в плацентах третьего триместра при доношенных и недоношенных беременностях.

Исследование биоптатов ворсин хориона дает возможность анализировать плацентарную ткань в период потенциальной функциональной недостаточности. Однако в литературе встречаются противоречивые данные о возможном участии ММП в генезе развития акушерских осложнений. Huisman et al. [56] не обнаружили различий в активности ММП2 и ММП9 в плацентах первого триместра с последующим развитием ПЭ или ЗРП по сравнению с физиологическими беременностями, но это исследование было ограничено небольшим размером выборки.

Кроме того, в публикациях, посвященных изучению плаценты в третьем триместре беременности, большинство методик было сосредоточено на ММП2 и ММП9 [49, 57, 58]. Немногие авторы изучали роль других МТ-ММП. Так, было показано снижение уровня мРНК МТ1-ММП при ЗРП по сравнению с тем же гестационным возрастом, но соответствующим здоровым контрольным группам [55]. Эти изменения при ЗРП могут быть ограничены МТ1-ММП, поскольку МТ2-, МТ3-и МТ5-ММП остаются неизменными при ЗРП. Однако для того, чтобы сделать убедительные выводы, требуется больше данных.

При ПЭ уровень плацентарной МТ6-ММП снижается [43], тогда как МТ2-ММП [42, 59] и МТ4-ММП [43] – повышаются. Поскольку МТ4-ММП участвует в ангиогенезе, его регуляция может быть компенсаторным механизмом для преодоления плохого кровоснабжения плода при гиперваскуляризации плаценты [43]. Роль МТ-ММП в патологии ПЭ может включать их функцию расщепления и, следовательно, активации или инактивации циркулирующих субстратов. Например, растворимый эндоглин (sEng), растворимая форма рецептора TGF- β , повышается при ПЭ [60].

Таким образом, противопоставляя концепцию о том, что неполноценная плацентация может быть связана с более низкой экспрессией ММП, некоторые типы МТ-ММП могут повышаться при ПЭ и ЗРП в третьем триместре беременности. Это может представлять собой компенсаторный механизм для преодоления нарушений плацентации вследствие нарушения регуляции МТ-ММП в первом триместре беременности [61].

Диабет во время беременности связан как с повышенным риском развития ПЭ [62], так и с ЗРП, что предполагает недостаточ-

ность инвазии плаценты. Кроме того, плацента при сахарном диабете характеризуется гиперваскуляризацией [63]. Соответственно, при сахарном диабете возникает дисбаланс ММП. МТ1-ММП повышается в первом триместра у женщин с сахарным диабетом 1-го типа, и в основе этого наблюдения может лежать активация трофобласта МТ1-ММП инсулином, ИФР-1, ИФР-2 и ФНО- α [25]. В литературе также было описано повышение МТ1-ММП в третьем триместра беременности при гестационном сахарном диабете, что объясняется увеличением активности инсулина и ИФР-2 в эндотелиальных клетках [39]. Напротив, МТ1-ММП снижается у женщин с ожирением [64], что свидетельствует о сложном взаимодействии между факторами, связанными с диабетом и ожирением, которые в конечном счете определяют уровень МТ1-ММП и требуют дополнительного изучения.

Ожирение ассоциируется с повышенным риском осложнений беременности, таких как преждевременные роды, ПЭ, мертворождения. В крысиной модели, имитирующей материнское ожирение, наблюдалось нарушение инвазии цитотрофобласта и ремоделирования кровеносных сосудов [31]. Лептин также может модулировать экспрессию плацентарной молекулы ECM89 и регулировать экспрессию МТ1-ММП в человеческих ЭВТ [31]. Однако необходимы дополнительные исследования для выявления связанных с ожирением факторов, регулирующих МТ-ММП.

Экспрессия МТ-ММП также изменяется при нарушениях эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием. Децидуальная экспрессия МТ2-и МТ5-ММП повышается в децидуальной ткани при самопроизвольном выкидыше в первом триместре, а уровень

MT4-ММП снижается при преждевременном разрыве плодных оболочек по сравнению с доношенной плацентой [45].

Выводы

В настоящем обзоре обобщены современные данные о роли MT-ММП во время беременности. Однако очевидно, что MT-ММП недостаточно изучены, и необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять их роль в инвазии трофобласта. Дальнейшее изучение активности и функции MT-ММП при различных акушерских осложнениях, связанных с формированием первичной плацентарной недостаточности, могли бы помочь в поиске диагностических маркеров этих гестационных нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lu P., Takai K., Weaver V.M., Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2011; 3: 0050–0058.
2. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol* 2010; 207 (1): 1–16.
3. Bischof P., Meisser A., Campana A. Biochemistry and molecular biology of trophoblast invasion. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 157–162.
4. Yan Y., Fang L., Li Y., Yu Y., Li Y., Cheng J.C., Sun Y.P. Association of MMP2 and MMP9 gene polymorphisms with the recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis. *Gen* 2021; 767: 145–173.
5. Zhu J., Zhong M., Pang Z., Yu Y. Dysregulated expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2014; 90 (10): 657–664.
6. Cohen M., Meisser A., Bischof P. Metalloproteinases and human placental invasiveness. *Placenta* 2006; 27 (8): 783–793.
7. Seiki M. Membrane-type matrix metalloproteinases. *APMIS* 1999; 107 (1): 137–143.
8. Huppertz B., Kertschanska S., Demir A.Y., Frank H.G., Kaufmann P. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta. *Cell Tissue Res* 1998; 291 (1): 133–148.
9. Hernandez-Barrantes S., Bernardo M., Toth M., Fridman R. Regulation of membrane type-matrix metalloproteinases. *Semin Cancer Biol* 2002; 12 (2): 131–138.
10. Isaka K., Usuda S., Ito H., Sagawa Y., Nakamura H., Nishi H., Suzuki Y., Li Y.F., Takayama M. Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta* 2003; 24 (1): 53–64.
11. Seval Y., Akkoyunlu G., Demir R., Asar M. Distribution patterns of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in the human decidua during early pregnancy. *Acta Histochem* 2004; 106 (5): 353–362.
12. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006; 69 (3): 562–573.
13. Itoh Y. Membrane-type matrix metalloproteinases: Their functions and regulations. *Matrix Biol* 2015; 44–46: 207–223.
14. Sela-Passwell N., Rosenblum G., Shobam T., Sagi I. Structural and functional bases for allosteric control of MMP activities: can it pave the path for selective inhibition? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1803 (1): 29–38.

15. *Sobail A., Marco M., Zhao H., Shi Q., Merriman S., Mobasbery S., Fridman R.* Characterization of the dimerization interface of membrane type 4 (MT4)-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 2011; 286 (38): 33178–33189.
16. *Marco M., Fortin C., Fulop T.* Membrane-type matrix metalloproteinases: key mediators of leukocyte function. *J Leukoc Biol* 2013; 94 (2): 237–246.
17. *Sobail A., Sun Q., Zhao H., Bernardo M.M., Cho J.A., Fridman R.* MT4-(MMP17) and MT6-MMP (MMP25), A unique set of membrane-anchored matrix metalloproteinases: properties and expression in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27 (2): 289–302.
18. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92(8): 827–839.
19. *Löffek S., Schilling O., Franzke C.W.* Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease.” Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir J* 2011; 38 (1): 191–208.
20. *Kemp B., Kertschanska S., Kadyrov M., Rath W., Kaufmann P., Huppertz B.* Invasive depth of extravillous trophoblast correlates with cellular phenotype: a comparison of intra- and extrauterine implantation sites. *Histochem Cell Biol* 2002; 117 (5): 401–414.
21. *English W.R., Puente X.S., Freije J.M., Knauper V., Amour A., Merryweather A., Lopez-Otin C., Murphy G.* Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MMP17) has tumor necrosis factor- α convertase activity but does not activate pro-MMP2. *J Biol Chem* 2000; 275 (19): 14046–14055.
22. *Gearing A.J., Beckett P., Christodoulou M., Churchill M., Clements J., Davidson A.H., Drummond A.H., Galloway W.A., Gilbert R., Gordon J.L. et al.* Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature* 1994; 370 (6490): 555–557.
23. *Sounni N.E., Paye A., Host L., Noel A.* MT-MMPs as Regulators of Vessel Stability Associated with Angiogenesis. *Front Pharmacol* 2011; 2: 111–117.
24. *Cheng J.C., Chang H.M., Leung P.C.* Transforming growth factor- β 1 inhibits trophoblast cell invasion by inducing Snail-mediated downregulation of vascular endothelial-cadherin protein. *J Biol Chem* 2013; 288 (46): 33181–33192.
25. *Hiden U., Wadsack C., Prutsch N., Gauster M., Weiss U., Frank H.G., Schmitz U., Fast-Hirsch C., Hengstschlfager M., Pfofgen A. et al.* The first trimester human trophoblast cell line ACH-3P: a novel tool to study autocrine/paracrine regulatory loops of human trophoblast subpopulations—TNF- α stimulates MMP15 expression. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 137–145.
26. *Bauer S., Pollheimer J., Hartmann J., Husslein P., Aplin J.D., Knofler M.* Tumor necrosis factor- α inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 812–822.
27. *Renaud S.J., Postovit L.M., Macdonald-Goodfellow S.K., McDonald G.T., Caldwell J.D., Graham C.H.* Activated macrophages inhibit human cytotrophoblast invasiveness in vitro. *Biol Reprod* 2005; 73 (2): 237–243.
28. *Whitley G.S., Cartwright J.E.* Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta* 2010; 31 (6): 465–474.
29. *Sternlicht M.D., Werb Z.* How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463–516.

30. Patel A., Dash P.R. Formation of atypical podosomes in extravillous trophoblasts regulates extracellular matrix degradation. *Eur J Cell Biol* 2012; 91(3): 171–179.
31. Xu P., Wang Y., Piao Y., Bai S., Xiao Z., Jia Y., Luo S., Zhuang L. Effects of matrix proteins on the expression of matrix metalloproteinase-2, -9, and -14 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human cytotrophoblast cells during the first trimester. *Biol Reprod* 2001; 65 (1): 240–246.
32. Francis V.A., Abera A.B., Matjila M., Millar R.P., Katz A.A. Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. *PLoS One* 2014; 9 (6): 99680.
33. Harris L.K., Smith S.D., Keogh R.J., Jones R.L., Baker P.N., Knofler M., Cartwright J.E., Whitley G.S., Aplin J.D. Trophoblast- and vascular smooth muscle cell-derived MMP-12 mediates elastolysis during uterine spiral artery remodeling. *Am J Pathol* 2010; 177(4): 2103–2115.
34. Onogi A., Naruse K., Sado T., Tsunemi T., Shigetomi H., Noguchi T., Yamada Y., Akasaki M., Oi H., Kobayashi H. Hypoxia inhibits invasion of extravillous trophoblast cells through reduction of matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation in the early first trimester of human pregnancy. *Placenta* 2011; 32(9): 665–670.
35. Tarrade A., Goffin F., Munaut C., Lai-Kuen R., Tricottet V., Foidart J.M., Vidaud M., Frankenreiter F., Evain-Brion D. Effect of matrigel on human extravillous trophoblasts differentiation: modulation of protease pattern gene expression. *Biol Reprod* 2002; 67(5): 1628–1637.
36. Hurskainen T., Seiki M., Apte S.S., Syrjakallio-Ylitalo M., Sorsa T., Oikarinen A., Autio-Harmainen H. Production of membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT-MMP-1) in early human placenta. A possible role in placental implantation? *J Histochem Cytochem* 1998; 46(2): 221–229.
37. Bjorn S.F., Hastrup N., Larsen J.F., Lund L.R., Pyke C. Messenger RNA for membrane-type 2 matrix metalloproteinase, MT2-MMP, is expressed in human placenta of first trimester. *Placenta* 2000; 21 (2–3): 170–176.
38. Pollheimer J., Fock V., Knofler M. Review: the ADAM metalloproteinases – novel regulators of trophoblast invasion? *Placenta* 2014; 35: S57–63.
39. Hiden U., Lassance L., Tabrizi N.G., Miedl H., Tam-Amersdorfer C., Cetin I., Lang U., Desoye G. Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human fetal-placental endothelium. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (10): 3613–3621.
40. Chun T.H., Sabeih F., Ota I., Murphy H., McDonagh K.T., Holmbeck K., Birkedal-Hansen H., Allen E.D., Weiss S.J. MT1-MMP-dependent neovessel formation within the confines of the three-dimensional extracellular matrix. *J Cell Biol* 2004; 167 (4): 757–767.
41. Anacker J., Segerer S.E., Hagemann C., Feix S., Kapp M., Bausch R., Kfammerer U. Human decidua and invasive trophoblasts are rich sources of nearly all human matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod* 2011; 17 (10): 637–652.
42. Kaitu'u-Lino T.J., Tuobey L., Ye L., Palmer K., Skubisz M., Tong S. MT-MMPs in pre-eclamptic placenta: relationship to soluble endoglin production. *Placenta* 2013; 34 (2): 168–173.
43. Kaitu'u-Lino T.J., Palmer K.R., Whitehead C.L., Williams E., Lappas M., Tong S. MMP-14 is expressed in pre-eclamptic placentas and mediates release of soluble endoglin. *Am J Pathol* 2012; 180 (3): 888–894.

44. *Kaitu'u-Lino T.J., Palmer K., Tuobey L., Ye L., Tong S.* MMP-15 is upregulated in preeclampsia, but does not cleave endoglin to produce soluble endoglin. *PloS One* 2012; 7 (6): 39864.
45. *Fortunato S.J., Menon R., Lombardi S.J.* Expression of a progelatinase activator (MT1-MMP) in human fetal membranes. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39 (5): 316–322.
46. *Fortunato S.J., Menon R.* Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19 (10): 483–486.
47. *Sitras V., Fenton C., Paulssen R., Vartun A., Acharya G.* Differences in gene expression between first and third trimester human placenta: a microarray study. *PloS One* 2012; 7 (3): 33294.
48. *Kalkunte S., Lai Z., Tewari N., Chichester C., Romero R., Padbury J., Sharma S.* In vitro and in vivo evidence for lack of endovascular remodeling by third trimester trophoblasts. *Placenta* 2008; 29 (10): 871–878.
49. *De Vivo A., Baviera G., Giordano D., Todarello G., Corrado F., D'Anna R.* Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (8): 837–842.
50. *Huisman M.A., Timmer A., Zeinstra M., Serlier E.K., Hanemaaijer R., Goor H., Erwich J.J.* Matrix-metalloproteinase activity in first trimester placental bed biopsies in further complicated and uncomplicated pregnancies. *Placenta* 2004; 25 (4): 253–258.
51. *Galewska Z., Romanowicz L., Jaworski S., Bankowski E.* Gelatinase matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 of the umbilical cord blood in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(4): 517–522.
52. *Shokry M., Omran O.M., Hassan H.I., Elsedfy G.O., Hussein M.R.* Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human trophoblasts of normal and preeclamptic placentas: preliminary findings. *Exp Mol Pathol* 2009; 87 (3): 219–225.
53. *Myers J.E., Merchants S.J., Macleod M., Mires G.J., Baker P.N., Davidge S.T.* MMP-2 levels are elevated in the plasma of women who subsequently develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24 (2): 103–115.
54. *Pang Z.J., Xing F.Q.* Expression profile of trophoblast invasion-associated genes in the pre-eclamptic placenta. *Br J Biomed Sci* 2003; 60 (2): 97–101.
55. *Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y.M., Bdolah Y., Lim K.H., Yuan H.T., Libermann T.A. et al.* Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12 (6): 642–649.
56. *Palei A.C., Granger J.P., Tanus-Santos J.E.* Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets* 2013; 14 (3): 325–334.
57. *Weissgerber T.L., Mudd L.M.* Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15 (3): 9.
58. *Setji T.L., Brown A.J., Feinglos M.N.* Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Diab* 2005; 23 (1): 17–24.
59. *Lamminpaa R., Vebvilainen-Julkunen K., Gissler M., Selander T., Heinonen S.* Pregnancy outcomes of overweight and obese women aged 35 years or older – A registry-based study in Finland. *Obes Res Clin Pract* 2015.
60. *Hayes E.K., Tessier D.R., Percival M.E., Holloway A.C., Petrik J.J., Gruslin A., Raba S.* Trophoblast invasion and blood vessel remodeling are altered in a rat model of lifelongmaternal obesity. *Reprod Sci* 2014; 21 (5): 648–657.
61. *White V., Gonzalez E., Capobianco E., Pustovrb C., Martinez N., Higa R., Baier M., Jawerbaum A.* Leptin modulates nitric oxide

production and lipid metabolism in human placenta. *Reprod Fertil Dev* 2006; 18 (4): 425–432.

62. *Castellucci M., De Matteis R., Meisser A., Cancellato R., Monsurro V., Islami D., Sarzani R., Marzioni D., Cinti S., Bischof P.* Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion. *Mol Hum Reprod* 2000; 6 (10): 951–958.

63. *Wang H., Cheng H., Shao Q., Dong Z., Xie Q., Zhao L., Wang Q., Kong B., Qu X.* Leptin-promoted human extravillous trophoblast invasion is MMP14 dependent and requires the cross talk between Notch1 and PI3K/Akt signaling. *Biol Reprod* 2014; 90 (4): 78.

64. *Plaisier M., Demert I., Rost E., Koolwijk P., van Hinsbergh V.W., Helmerhorst F.M.* Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2009; 24 (1): 185–197.

REFERENCES

1. *Lu P., Takai K., Weaver V.M., Werb Z.* Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2011; 3: 0050–0058.

2. *Forbes K., Westwood M.* Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol* 2010; 207 (1): 1–16.

3. *Bischof P., Meisser A., Campana A.* Biochemistry and molecular biology of trophoblast invasion. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943: 157–162.

4. *Yan Y., Fang L., Li Y., Yu Y., Li Y., Cheng J.C., Sun Y.P.* Association of MMP2 and MMP9 gene polymorphisms with the recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis. *Gen* 2021; 767: 145–173.

5. *Zhu J., Zhong M., Pang Z., Yu Y.* Dysregulated expression of matrix metallopro-

teinases and their inhibitors may participate in the pathogenesis of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2014; 90(10): 657–664.

6. *Cohen M., Meisser A., Bischof P.* Metalloproteinases and human placental invasiveness. *Placenta* 2006; 27 (8): 783–793.

7. *Seiki M.* Membrane-type matrix metalloproteinases. *APMIS* 1999; 107(1): 137–143.

8. *Huppertz B., Kertschanska S., Demir A.Y., Frank H.G., Kaufmann P.* Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta. *Cell Tissue Res* 1998; 291 (1): 133–148.

9. *Hernandez-Barrantes S., Bernardo M., Toth M., Fridman R.* Regulation of membrane type-matrix metalloproteinases. *Semin Cancer Biol* 2002; 12 (2): 131–138.

10. *Isaka K., Usuda S., Ito H., Sagawa Y., Nakamura H., Nisbi H., Suzuki Y., Li Y.F., Takayama M.* Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta* 2003; 24 (1): 53–64.

11. *Seval Y., Akkoyunlu G., Demir R., Asar M.* Distribution patterns of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in the human decidua during early pregnancy. *Acta Histochem* 2004; 106 (5): 353–362.

12. *Nagase H., Visse R., Murphy G.* Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69 (3): 562–573.

13. *Itob Y.* Membrane-type matrix metalloproteinases: Their functions and regulations. *Matrix Biol* 2015; 44–46: 207–223.

14. *Sela-Passwell N., Rosenblum G., Shobam T., Sagi I.* Structural and functional bases for allosteric control of MMP activities: can it pave the path for selective inhibition? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1803 (1): 29–38.

15. Sobail A., Marco M., Zhao H., Shi Q., Merriman S., Mobasbery S., Fridman R. Characterization of the dimerization interface of membrane type 4 (MT4)-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 2011; 286 (38): 33178–33189.
16. Marco M., Fortin C., Fulop T. Membrane-type matrix metalloproteinases: key mediators of leukocyte function. *J Leukoc Biol* 2013; 94 (2): 237–246.
17. Sobail A., Sun Q., Zhao H., Bernardo M.M., Cho J.A., Fridman R. MT4-(MMP17) and MT6-MMP (MMP25), A unique set of membrane-anchored matrix metalloproteinases: properties and expression in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27 (2): 289–302.
18. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92 (8): 827–839.
19. Löffek S., Schilling O., Franzke C.W. Series “matrix metalloproteinases in lung health and disease.” Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *Eur Respir J* 2011; 38 (1): 191–208.
20. Kemp B., Kertschanska S., Kadyrov M., Rath W., Kaufmann P., Huppertz B. Invasive depth of extravillous trophoblast correlates with cellular phenotype: a comparison of intra- and extrauterine implantation sites. *Histochem Cell Biol* 2002; 117 (5): 401–414.
21. English W.R., Puente X.S., Freije J.M., Knauper V., Amour A., Merryweather A., Lopez-Otin C., Murphy G. Membrane type 4 matrix metalloproteinase (MMP17) has tumor necrosis factor- α convertase activity but does not activate pro-MMP2. *J Biol Chem* 2000; 275 (19): 14046–14055.
22. Gearing A.J., Beckett P., Christodoulou M., Churchill M., Clements J., Davidson A.H., Drummond A.H., Galloway W.A., Gilbert R., Gordon J.L. et al. Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature* 1994; 370 (6490): 555–557.
23. Soumni N.E., Paye A., Host L., Noel A. MT-MMPs as Regulators of Vessel Stability Associated with Angiogenesis. *Front Pharmacol* 2011; 2: 111–117.
24. Cheng J.C., Chang H.M., Leung P.C. Transforming growth factor- β 1 inhibits trophoblast cell invasion by inducing Snail-mediated downregulation of vascular endothelial-cadherin protein. *J Biol Chem* 2013; 288 (46): 33181–33192.
25. Hiden U., Wadsack C., Prutsch N., Gauster M., Weiss U., Frank H.G., Schmitz U., Fast-Hirsch C., Hengstschlagger M., Pfofgen A. et al. The first trimester human trophoblast cell line ACH-3P: a novel tool to study autocrine/paracrine regulatory loops of human trophoblast subpopulations—TNF- α stimulates MMP15 expression. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 137–145.
26. Bauer S., Pollheimer J., Hartmann J., Husslein P., Aplin J.D., Knofler M. Tumor necrosis factor- α inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 812–822.
27. Renaud S.J., Postovit L.M., Macdonald-Goodfellow S.K., McDonald G.T., Caldwell J.D., Grabam C.H. Activated macrophages inhibit human cytotrophoblast invasiveness in vitro. *Biol Reprod* 2005; 73 (2): 237–243.
28. Whitley G.S., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta* 2010; 31 (6): 465–474.
29. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463–516.

30. Patel A., Dash P.R. Formation of atypical podosomes in extravillous trophoblasts regulates extracellular matrix degradation. *Eur J Cell Biol* 2012; 91(3): 171–179.
31. Xu P., Wang Y., Piao Y., Bai S., Xiao Z., Jia Y., Luo S., Zhuang L. Effects of matrix proteins on the expression of matrix metalloproteinase-2, -9, and -14 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human cytotrophoblast cells during the first trimester. *Biol Reprod* 2001; 65 (1): 240–246.
32. Francis V.A., Abera A.B., Matjila M., Millar R.P., Katz A.A. Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. *PLoS One* 2014; 9 (6): 99680.
33. Harris L.K., Smith S.D., Keogh R.J., Jones R.L., Baker P.N., Knofler M., Cartwright J.E., Whitley G.S., Aplin J.D. Trophoblast- and vascular smooth muscle cell-derived MMP-12 mediates elastolysis during uterine spiral artery remodeling. *Am J Pathol* 2010; 177(4): 2103–2115.
34. Onogi A., Naruse K., Sado T., Tsunemi T., Shigetomi H., Noguchi T., Yamada Y., Akasaki M., Oi H., Kobayashi H. Hypoxia inhibits invasion of extravillous trophoblast cells through reduction of matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation in the early first trimester of human pregnancy. *Placenta* 2011; 32(9): 665–670.
35. Tarrade A., Goffin F., Munaut C., Lai-Kuen R., Tricottet V., Foidart J.M., Vidaud M., Frankenreiter F., Evain-Brion D. Effect of matrigel on human extravillous trophoblasts differentiation: modulation of protease pattern gene expression. *Biol Reprod* 2002; 67(5): 1628–1637.
36. Hurskainen T., Seiki M., Apte S.S., Syrjakallio-Ylitalo M., Sorsa T., Oikarinen A., Autio-Harmainen H. Production of membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT-MMP-1) in early human placenta. A possible role in placental implantation? *J Histochem Cytochem* 1998; 46(2): 221–229.
37. Bjorn S.F., Hastrup N., Larsen J.F., Lund L.R., Pyke C. Messenger RNA for membrane-type 2 matrix metalloproteinase, MT2-MMP, is expressed in human placenta of first trimester. *Placenta* 2000; 21 (2–3): 170–176.
38. Pollheimer J., Fock V., Knofler M. Review: the ADAM metalloproteinases – novel regulators of trophoblast invasion? *Placenta* 2014; 35: S57–63.
39. Hiden U., Lassance L., Tabrizi N.G., Miedl H., Tam-Amersdorfer C., Cetin I., Lang U., Desoye G. Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human fetal-placental endothelium. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (10): 3613–3621.
40. Chun T.H., Sabeeh F., Ota I., Murphy H., McDonagh K.T., Holmbeck K., Birkedal-Hansen H., Allen E.D., Weiss S.J. MT1-MMP-dependent neovessel formation within the confines of the three-dimensional extracellular matrix. *J Cell Biol* 2004; 167 (4): 757–767.
41. Anacker J., Segerer S.E., Hagemann C., Feix S., Kapp M., Bausch R., Kfammerer U. Human decidua and invasive trophoblasts are rich sources of nearly all human matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod* 2011; 17 (10): 637–652.
42. Kaitu'u-Lino T.J., Tuobey L., Ye L., Palmer K., Skubisz M., Tong S. MT-MMPs in pre-eclamptic placenta: relationship to soluble endoglin production. *Placenta* 2013; 34 (2): 168–173.
43. Kaitu'u-Lino T.J., Palmer K.R., Whitehead C.L., Williams E., Lappas M., Tong S. MMP-14 is expressed in pre-eclamptic placentas and mediates release of soluble endoglin. *Am J Pathol* 2012; 180 (3): 888–894.

44. *Kaitu'u-Lino T.J., Palmer K., Tuobey L., Ye L., Tong S.* MMP-15 is upregulated in preeclampsia, but does not cleave endoglin to produce soluble endoglin. *PLoS One* 2012; 7 (6): 39864.
45. *Fortunato S.J., Menon R., Lombardi S.J.* Expression of a progelatinase activator (MT1-MMP) in human fetal membranes. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39 (5): 316–322.
46. *Fortunato S.J., Menon R.* Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19 (10): 483–486.
47. *Sitras V., Fenton C., Paulssen R., Vartun A., Acharya G.* Differences in gene expression between first and third trimester human placenta: a microarray study. *PLoS One* 2012; 7 (3): 33294.
48. *Kalkunte S., Lai Z., Tewari N., Chichester C., Romero R., Padbury J., Sharma S.* In vitro and in vivo evidence for lack of endothelial remodeling by third trimester trophoblasts. *Placenta* 2008; 29 (10): 871–878.
49. *De Vivo A., Baviera G., Giordano D., Todarello G., Corrado F., D'Anna R.* Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (8): 837–842.
50. *Huisman M.A., Timmer A., Zeinstra M., Serlier E.K., Hanemaaijer R., Goor H., Erwich J.J.* Matrix-metalloproteinase activity in first trimester placental bed biopsies in further complicated and uncomplicated pregnancies. *Placenta* 2004; 25 (4): 253–258.
51. *Galewska Z., Romanowicz L., Jaworski S., Bankowski E.* Gelatinase matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 of the umbilical cord blood in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(4): 517–522.
52. *Shokry M., Omran O.M., Hassan H.I., Elsedfy G.O., Hussein M.R.* Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human trophoblasts of normal and preeclamptic placentas: preliminary findings. *Exp Mol Pathol* 2009; 87 (3): 219–225.
53. *Myers J.E., Merchant S.J., Macleod M., Mires G.J., Baker P.N., Davidge S.T.* MMP-2 levels are elevated in the plasma of women who subsequently develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24 (2): 103–115.
54. *Pang Z.J., Xing F.Q.* Expression profile of trophoblast invasion-associated genes in the pre-eclamptic placenta. *Br J Biomed Sci* 2003; 60 (2): 97–101.
55. *Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y.M., Bdolah Y., Lim K.H., Yuan H.T., Libermann T.A. et al.* Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12 (6): 642–649.
56. *Palei A.C., Granger J.P., Tanus-Santos J.E.* Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets* 2013; 14 (3): 325–334.
57. *Weissgerber T.L., Mudd L.M.* Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15 (3): 9.
58. *Setji T.L., Brown A.J., Feinglos M.N.* Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Diab* 2005; 23 (1): 17–24.
59. *Lamminpaa R., Vebvilainen-Julkunen K., Gissler M., Selander T., Heinonen S.* Pregnancy outcomes of overweight and obese women aged 35 years or older – A registry-based study in Finland. *Obes Res Clin Pract* 2015.
60. *Hayes E.K., Tessier D.R., Percival M.E., Holloway A.C., Petrik J.J., Gruslin A., Raba S.* Trophoblast invasion and blood vessel remodeling are altered in a rat model of lifelong maternal obesity. *Reprod Sci* 2014; 21 (5): 648–657.
61. *White V., Gonzalez E., Capobianco E., Pustovrh C., Martinez N., Higa R., Baier M., Jawerbaum A.* Leptin modulates nitric oxide

production and lipid metabolism in human placenta. *Reprod Fertil Dev* 2006; 18 (4): 425–432.

62. Castellucci M, De Matteis R, Meisser A, Canello R, Monsurro V, Islami D, Sarzani R, Marzioni D, Cinti S, Bischof P. Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion. *Mol Hum Reprod* 2000; 6 (10): 951–958.

63. Wang H, Cheng H, Shao Q, Dong Z, Xie Q, Zhao L, Wang Q, Kong B, Qu X. Leptin-promoted human extravillous trophoblast invasion is MMP14 dependent and requires the cross talk between Notch1 and PI3K/Akt signaling. *Biol Reprod* 2014; 90 (4): 78.

64. Plaisier M, Demert I, Rost E, Koolwijk P, van Hinsbergh V.W., Helmerborst F.M. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2009; 24 (1): 185–197.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 11.05.2021