

УДК 577.112.85:612.015-053.31:616-018-007.1-056.24-055.52-055.2

О.Ю. Чумак^{1,2}, А.П. Волоха¹

Вміст сироваткової матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 у новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 1(97): 64-71; doi: 10.15574/PP.2024.97.64

For citation: Chumak OYu, Volokha AP. (2024). The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(97): 64-71; doi: 10.15574/PP.2024.97.64.

Лабораторними маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) є показники системи матриксних металопротеїназ (ММР), які беруть участь у ремоделюванні компонентів сполучної тканини, морфогенезі, запаленні.

Мета — проаналізувати кореляції ознак НДСТ у породілей із вмістом сироваткової ММР-1, тканинного інгібітора ММР-1 (ТІМР-1), співвідношенням ММР-1/ТІМР-1 у новонароджених.

Матеріали та методи. Обстежено 122 породіллі та 122 їхні новонароджені дитини з гестаційним віком (ГВ) 28–42 тижні, масою тіла (МТ) 1270–4070 г. У дітей вивчено клініко-анамнестичні дані, біохімічні показники (сироватковий рівень ММР-1, ТІМР-1, ММР-1/ТІМР-1). У породілей досліджено клінічні ознаки НДСТ. Основна група (n=82) породілей — жінки з ≥ 3 маркерами НДСТ, контрольна група (n=40) — матері з ≤ 2 ознаками НДСТ. Відповідно основна група новонароджених — діти від матерів із ≥ 3 маркерами НДСТ, контрольна група — немовлята від матерів із ≤ 2 ознаками НДСТ. Використано статистичний критерій Манна–Вітні (U), коефіцієнт Крамера (ϕ_c).

Результати. Новонароджені основної групи мали більший ГВ (U=1069,5; p=0,002), нижчу оцінку за шкалою Апгар (U=1522,5; p=0,04), меншу МТ (U=1511,0; p=0,038), вищі концентрації ММР-1 (U=55,0; p=0,000013), більші значення ММР-1/ТІМР-1 (U=76,0; p=0,000323). Оптимальний діапазон ММР-1 у новонароджених — 2,72–3,91 нг/мл, ТІМР-1 — 16,08–17,49 нг/мл, ММР-1/ТІМР-1 — 0,16–0,24. Значення ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл, ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ більш властиві доношеним (p<0,01), ніж передчасно народженим, і дітям із меншою МТ (p<0,01). НДСТ-асоційовані акушерські ускладнення спряжені з діапазонами ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл (p<0,001–0,05), ТІМР-1 $\leq 16,07$ нг/мл (p<0,05), ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ (p<0,001–0,05) у дітей.

Висновки. НДСТ у породілей — несприятливий чинник щодо розвитку дефіциту МТ (p=0,038), низької постнатальної адаптації (p=0,04), дисбалансу ММР-1 (p=0,000013), ММР-1/ТІМР-1 (p=0,000323) у немовлят. Оптимальний рівень сироваткової ММР-1 для новонароджених — 2,72–3,91 нг/мл, ТІМР-1 — 16,08–17,49 нг/мл, ММР-1/ТІМР-1 — 0,16–0,24. Значення ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл, ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ — маркери затримки фізичного розвитку плода (p<0,01). НДСТ-асоційовані акушерські ускладнення прогностично несприятливі щодо дисбалансу ММР-1, ТІМР-1, ММР-1/ТІМР-1 у новонароджених.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. У кожної матері отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені, недиференційована дисплазія сполучної тканини, матриксні металопротеїнази.

The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia

O.Yu. Chumak^{1,2}, A.P. Volokha¹

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

²Lugansk State Medical University, Rivne, Ukraine

Laboratory markers of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) are indicators of the matrix metalloproteinases (MMP) system, which are involved in the remodeling of connective tissue components, morphogenesis, inflammation.

Purpose — to analyze the correlation between signs of UCTD in postpartum women and the level of serum MMP-1, tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) and the MMP-1/TIMP-1 ratio in newborns.

Materials and methods. We examined 122 women in labor and their 122 newborn children with a gestational age (GA) of 28–42 weeks, a body weight (BW) of 1270–4070 g. Clinical and anamnestic data and biochemical markers (level of serum MMP-1, TIMP-1, MMP-1/TIMP-1) were investigated in children. Clinical signs of UCTD in women in labor were registered. The main group (n=82) involved women with ≥ 3 UCTD markers, the control group (n=40) consisted of women with ≤ 2 UCTD features and their newborns. Accordingly, the main group of newborns — children from mothers with ≥ 3 markers of UCTD, the control group — babies from mothers with ≤ 2 signs of UCTD. For statistical analysis, Mann–Whitney (U) test and Cramer's coefficient (ϕ_c) were used.

Results. Newborns of the main group had a longer GA (U=1069.5; p=0.002), a lower Apgar score (U=1522.5; p=0.04), a smaller weight-for-age ratio (U=1511.0; p=0.038), higher concentrations of MMP-1 (U=55.0; p=0.000013) and higher values of the MMP-1/TIMP-1 (U=76.0; p=0.000323). The optimal range of MMP-1 in newborns is 2.72–3.91 ng/ml, TIMP-1 — 16.08–17.49 ng/ml, MMP-1/TIMP-1 — 0.16–0.24. MMP-1 concentration ranges ≥ 4.51 ng/ml and MMP-1/TIMP-1 values ≥ 0.31 were more typical for full-term infants (p<0.01) than prematurely born, and for children with lower BW (p<0.01). UCTD-associated obstetric complications were related to ranges of MMP-1 ≥ 4.51 ng/ml (p<0.001–0.05), TIMP-1 ≤ 16.07 ng/ml (p<0.05), MMP-1/TIMP-1 ≥ 0.31 (p<0.001–0.05) in children.

Conclusions. UCTD in parturient mothers is an unfavorable factor in the formation of small weight-for-age ratio ($p=0.038$), a low postnatal adaptation ($p=0.04$), imbalance of serum MMP-1 ($p=0.000013$) and MMP-1/TIMP-1 ($p=0.000323$) in children. The optimal level of serum MMP-1 for newborns is 2.72–3.91 ng/ml, TIMP-1 — 16.08–17.49 ng/ml, MMP-1/TIMP-1 — 0.16–0.24. The values of MMP-1 ≥ 4.51 ng/ml and MMP-1/TIMP-1 ≥ 0.31 are markers of delayed physical development of the fetus ($p<0.01$). UCTD-associated obstetric complications are prognostically unfavorable for imbalance of MMP-1, TIMP-1, MMP-1/TIMP-1 in newborns.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of an institution. The informed consent to participate in the study was obtained from each mother.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: newborns, undifferentiated connective tissue dysplasia, matrix metalloproteinases.

Вступ

На сьогодні залишається актуальним вивчення спектра впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) на здоров'я дітей. З огляду на генетичну детермінованість захворювання увага науковців останніми роками концентрується на дослідженні акушерських і неонатальних ускладнень, асоційованих з НДСТ у породілей [1,8,14,22,28]. За даними літератури, поширеність неklasифікованих проявів сполучнотканинної дисплазії серед жінок фертильного віку в окремих випадках сягає 80% [8,18,21,23]. На сьогодні з'ясовано, що через надзвичайну поширеність сполучної тканини в організмі наявність її дисфункції у вагітної не лише створює несприятливі умови для внутрішньоутробного розвитку плода, але й зумовлює системність його ураження [4,8,14,22,24,28].

Більшість проведених дотепер досліджень у педіатричній практиці щодо НДСТ присвячені вивченню взаємозв'язків між виразністю клініко-біохімічних ознак НДСТ у дітей та підлітків і перебігом диспластикозалежних станів та хвороб [2,3,10,12,15,16,20,25,26]. Дослідники акушерських аспектів НДСТ акцентують увагу насамперед на рівні захворюваності серед новонароджених від матерів із проявами НДСТ [8,14,22]. Відомо, що в неонатальному періоді виразність зовнішніх диспластичних ознак є зазвичай мінімальною, а репрезентативність їх знаходиться у прямій тісній кореляції з віком дитини [2,24]. А відтак клінічна ідентифікація НДСТ одразу після народження дитини суттєво ускладнена.

Відомо, що лабораторними маркерами НДСТ є показники системи матриксних металопротеїназ (Matrix Metalloproteinases — MMP). Отже, для виявлення порушення метаболізму сполучної тканини в новонароджених вельми актуальне дослідження в них активності окремих лабораторних сироваткових маркерів НДСТ, зокрема, MMP і їхніх специфічних тканинних інгібіторів (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases — TIMP).

Матриксні металопротеїнази належать до сімейства позаклітинних цинкозалежних ендopeптидаз, функцією яких є розщеплення майже усіх компонентів позаклітинного матриксу (колагену, еластину, фібронектину, протеогліканів, глікопротеїнів тощо). За результатами іноземних і вітчизняних досліджень, це сімейство налічує 28 ензимів, 24 з яких репрезентуються в тканинах людини [4,5,11]. До класу MMP належать колагенази (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), желатинази (MMP-2, MMP-9), стромелізини (MMP-3, MMP-10, MMP-11, MMP-19), матрилізини (MMP-7, MMP-26), MMP мембранного типу [5,7,11,25]. Натепер існують науково обґрунтовані докази продукування MMP клітинними компонентами мононуклеарно-фагоцитарної системи, ендотеліальними, епітеліальними та гладком'язовими клітинами. Металоензими беруть участь у багатьох біологічних процесах, зокрема, у ремоделюванні компонентів сполучної тканини, морфогенезі, запаленні [4,11]. Крім того, шляхом низки біологічних реакцій MMP здатні модулювати процеси апоптозу, клітинної проліферації та диференціювання і впливати на імунобіологічну резистентність організму [4,9,19,13]. Активність MMP регулюється їхніми ендогенними TIMP, здатними знижувати активність певних класів MMP і обмежувати біохімічні ефекти металоферментів [5,7]. Відомо, що TIMP не мають високої типологічної специфічності, і кожний тканинний інгібітор інактивує декілька MMP [7].

Баланс металопротеїназ та їхніх інгібіторів забезпечує гомеостаз біологічних процесів, а порушення сталості системи зазначених ендopeптидаз призводить до розвитку та прогресування багатьох захворювань [4,7].

Діапазон метаболічних ефектів MMP, а також їхня діагностична й прогностична цінність щодо НДСТ у новонароджених натепер з'ясована недостатньо. Крім того, на сьогодні чітко не визначені спрямованість і виразність зв'язків між материнськими факторами, зокрема, дисфункцією сполучної тканини в породілей,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

та показниками системи металоензимів в їхніх новонароджених дітей. Отже, дослідження сироваткового вмісту MMP у неонатальному періоді створює можливості прогнозування розвитку НДСТ у новонароджених дітей.

Мета дослідження — провести комплексний аналіз взаємозв'язків між ознаками НДСТ у породілей і вмістом маркерів дисплазії сполучної тканини (сироваткових MMP-1, TIMP-1, індексом MMP-1/TIMP-1) у крові їхніх новонароджених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Перспективне когортне поперечне дослідження проведено протягом 2018–2020 рр. на базі пологових відділень центральних міських лікарень м. Рубіжного і м. Лисичанська Луганської області (Україна). Обстежено 122 породіллі віком від 16 до 44 років і 122 народжені ними дитини, з-поміж яких було 67 (55%) дівчаток і 55 (45%) хлопчиків. Передчасно народжених дітей серед них було 43 (35,2%), доношених — 79 (64,8%), народжених шляхом кесаревого розтину — 52 (42,6%). Діти мали гестаційний вік (ГВ) 28–42 тижні, масу тіла (МТ) — 1270–4070 г, довжину тіла (ДТ) — 36–56 см.

Критерії залучення дітей до дослідження:

1) ГВ більше 28 тижнів; 2) МТ з 1000 г по 4070 г; 3) інформована згода матері на проведення наукового дослідження для кожної дитини. *Не залучено* до обстеження дітей з такими ускладненнями: серцево-судинна недостатність III ст., мозкова кома будь-якої тяжкості, анемія II–III ст., термінальний стан. Щодо матерів, то до груп спостереження не залучено породілей з ВІЛ-інфекцією, активною формою туберкульозу легень, гострими психозами та в стані декомпенсації вітальних функцій. Крім того, дітей вилучали з дослідження на будь-якому етапі в разі погіршення їхнього стану протягом неонатального періоду, офіційної відмови матері від дитини та в разі відмови жінок від обстеження своїх дітей.

У межах дослідження проаналізовано первинну облікову документацію: історії вагітності й пологів (форма № 096/о) і медичних карт розвитку новонароджених (форма № 097/о). У всіх обстежених новонароджених вивчено стан постнатальної адаптації за бальною оцінкою шкали Апгар, ступінь тяжкості дихальних розладів (у разі наявності) за шкалою Довнес, враховано значення ГВ, МТ, ДТ. Для оціню-

вання фізичного розвитку немовлят визначено в них відповідність МТ до ГВ за центильними таблицями встановленого зразку згідно з чинним «Протоколом медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».

Шляхом імуноферментного аналізу в 41 новонародженого досліджено вміст MMP-1 (нг/мл) і TIMP-1 (нг/мл) у сироватці крові за допомогою мікропланшетного рідера «Lab Analyt M201» (КНР) із використанням наборів реактивів ELISA Kit 96 (КНР) «Human MMP-1 (Matrix Metalloproteinase 1)» та «Human TIMP-1 (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1)». Для оцінювання балансу між MMP-1 і TIMP-1 використано індекс MMP-1/TIMP-1 (ум. од.), який розраховано для кожної обстеженої дитини як співвідношення значень концентрацій MMP-1 до TIMP-1.

У матерів вивчено показники анамнезу та особливості соматичного статусу, зокрема, вік, кількість вагітностей і пологів, спосіб народження. Також у них проаналізовано показники МТ, зросту та обводу грудей на момент першого відвідування жіночої консультації. Для кожної жінки розраховано антропометричні індекси, певні відхилення від норми яких вважаються ознакою переважання повздовжніх розмірів тіла над поперечними (точніше, ознакою подовження кінцівок) — доліхостеномелії, яка є локомоторним маркером НДСТ. Отже, критеріями доліхостеномелії в досліджуваних жінок визнано такі значення пропорцій: розмах рук/зріст — $>1,05$, довжина кисті/зріст — $>0,11$, довжина стопи/зріст — $>0,15$, індекс Вервека (співвідношення ДТ до подвоєної суми МТ та обводу грудної клітки) — $>1,25$ [2,12,27]. Крім того, враховано наявність у матерів таких якісних ознак НДСТ, як позитивний тест великого пальця (виступ великого пальця кисті за межі п'ятої п'яної кістки при вкладанні його впоперек своєї долоні), відомий як симптом Штейнберга, індекс зап'ястка (можливість охоплення пацієнтом свого зап'ястка мізинцем і великим пальцем протилежної руки), симптом Волкера–Мердока, а також їх поєднання [17,27]. Гіпермобільність суглобів у жінок встановлено в разі нарахування 4 і більше балів за шкалою оцінки рухливості суглобів Бейтона [27].

Акушерський статус матерів проаналізовано з акцентом на реєстрацію асоційованих із НДСТ ускладнень вагітності й пологів,

визнаних акушерськими маркерами НДСТ у породілей [6,8,14,18,22,28]. У досліджуваних жінок зареєстровано: набряки вагітних, багатоводдя, прогресування варикозної хвороби під час вагітності, плацентарну дисфункцію, передчасний розрив плодових оболонок, загрозу передчасних пологів, слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи, акушерський травматизм (розриви промежини та шийки матки) і поєднання ≥ 3 ускладнень одночасно.

Усі вищезазначені локомоторні й акушерські критерії НДСТ використано для оцінювання ступеня експресії сполучнотканинної дисфункції в породілей для подальшого їх розподілу на групи дослідження. Отже, наявність НДСТ у жінок ідентифіковано в разі реєстрації 3 і більше з-поміж цих кількісних і якісних критеріїв.

Матерів поділено на дві групи спостереження: основна група (n=82) – жінки з НДСТ, контрольна група (n=40) – породіллі, у яких не зареєстровано достатньої кількості ознак НДСТ. Новонароджених дітей поділено на дві групи відповідно: основна група – діти, народжені матерями з НДСТ, контрольна група – немовлята від матерів без НДСТ.

Також матерів поділено на категорії за наявністю і відсутністю в них асоційованих із НДСТ акушерських ускладнень і проведено ранжування значень паритету пологів (номера пологів за порядком).

Під час статистичних обчислень для з'ясування відмінностей значень досліджених показників залежно від статі та морфофункціональної зрілості новонароджених їх додатково поділено на статистичні підгрупи: I підгрупа – дівчатка, II підгрупа – хлопчики; 0 підгрупа – доношені новонароджені, I – передчасно народжені діти.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 27» (США) на платформі PS IMAGO PRO 7.0. З урахуванням того, що розподіл величин у варіаційних рядах відрізнявся від нормального, використано методи непараметричної статистики. Значення варіаційних груп описано шляхом обчислення медіани (Me), Q_1 (25%) і Q_3 (75%) кватилів, коефіцієнта кватильної варіації (V_q), мінімального (X_{\min}) і максимального (X_{\max}) значення кожного показника.

Критерієм однорідності вибірки визнано значення коефіцієнта $V_q < 33\%$. Низький рівень варіабельності показників у межах кожної гру-

пи дослідження відповідав $V_q < 10\%$, середній – $V_q = 11-25\%$, а значний рівень мінливості ознак – $V_q > 25\%$.

Аналіз відмінностей між групами за рівнем якісних ознак, виміряних у безперервній або порядковій шкалі, здійснено шляхом розрахунку критерію Манна–Вітні (U). Для визначення кореляції між двома номінальними шкалами вивчених параметрів обчислено коефіцієнт взаємної спряженості Крамера (ϕ_c). Спрямованість і тісноту взаємозв'язків між дослідженими показниками без розподілу на групи оцінено шляхом розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Визначення сили кореляцій здійснено за шкалою Чеддока. Результати обчислення прийнято статистично значущими за $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. Для кожної дитини отримано інформовану згоду її матері на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

З порівняльного аналізу анамнестичних і антропометричних показників дітей у групах спостереження з розрахунком критерію Манна–Вітні виявлено, що новонароджені від матерів із НДСТ достовірно частіше мали більший термін гестації ($U=1069,5$; $p=0,002$) і меншу бальну оцінку стану протягом 5 хвилин після народження за шкалою Апгар ($U=1522,5$; $p=0,04$), ніж діти від матерів із контрольної групи. Серед дітей від матерів основної групи спостереження було 59 (71,95%) доношених і 23 (28,05%) передчасно народжені дитини ($U=1272,0$; $p=0,018$), а в контрольній групі в термін і передчасно народилося по 20 (по 50%) немовлят. Діти від матерів із НДСТ частіше народжувалися з більшою ДТ ($U=1498,5$; $p=0,03$) і меншою МТ відповідно до ГВ ($U=1511,0$; $p=0,038$) порівняно з дітьми від жінок контрольної групи.

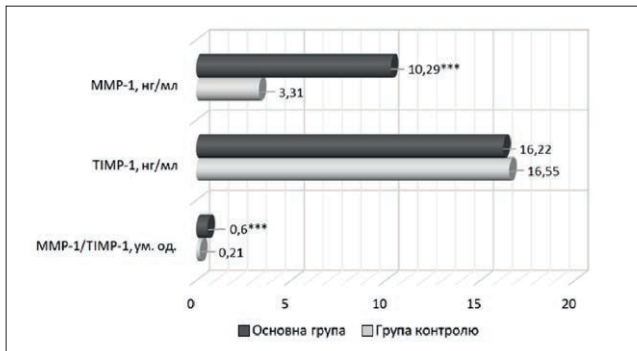
Ці дані свідчать про негативну роль НДСТ породілей як у природі МТ плода під час вагітності, що спричиняє виникнення синдрому затримки його розвитку, так і в постнатальній адаптації дітей. Реєстрацію більшої ДТ в новонароджених на тлі НДСТ матерів можна вважати однією з ранніх локомоторних ознак сполучнотканинної дисфункції на початковому малосимптомному етапі її розвитку. Водно-

Таблиця 1

Показники метаболізму сполучної тканини новонароджених у групах дослідження

Показник	Основна група (n=82)				Контрольна група (n=40)			
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	V _q , %	X _{min}	X _{max}	Me (Q ₁ ; Q ₃)	V _q , %	X _{min}	X _{max}
MMP-1, нг/мл	10,29*** (5,04; 10,71)	27,55	3,06	11,52	3,31 (2,72; 3,91)	17,98	0,49	6,61
TIMP-1, нг/мл	16,22 (15,74; 17,15)	4,35	14,56	17,87	16,55 (16,08; 17,49)	4,26	15,11	17,74
MMP-1/ TIMP-1, ум. од.	0,60*** (0,30; 0,65)	29,17	0,18	0,75	0,21 (0,16; 0,24)	19,05	0,03	0,41

Примітки: *** — статистична достовірність значень на рівні $p < 0,001$.



Примітки: *** — статистична достовірність значень на рівні $p < 0,001$.

Рис. 1. Порівняльний аналіз середніх значень сироваткового вмісту MMP-1, TIMP-1 і значень індексу MMP-1/TIMP-1 у новонароджених із груп спостереження

час відмінностей між групами за способом розродження, статтю дітей, оцінкою їх за шкалою Довнес не зафіксовано ($p > 0,05$).

Згідно зі значеннями коефіцієнта квартильної варіації (табл. 1), обидві статистичні групи були досить однорідними за значеннями металоферментів ($V_q < 33\%$). Проте зафіксовано відмінний рівень варіабельності деяких показників у групах порівняння. Так, більшу статистичну варіабельність індексу MMP-1/TIMP-1 встановлено в дітей від матерів із НДСТ ($V_q = 29,17\%$ проти $V_q = 19,05\%$ у контрольній групі), значний ступінь варіабельності зареєстровано також для значень MMP-1 ($V_q = 27,55\%$ — в основній групі, $V_q = 17,98\%$ — у контрольній групі). Слід зазначити, що мінливість показника TIMP-1 як у дітей від матерів із НДСТ ($V_q = 4,35\%$), так і в новонароджених від здорових жінок ($V_q = 4,26\%$) була слабкою.

За допомогою ретельного аналізу особливостей статистичного розподілу концентрацій досліджуваних металоферментів у крові (табл. 1) окреслено межі оптимальних значень цих біомаркерів НДСТ для новонароджених дітей. Для визначення граничних цифр діапазонів використано значення між 25 і 75 перцентилями контрольної групи. Зокрема,

для MMP-1 оптимальним діапазоном виявилася концентрація 2,72–3,91 нг/мл у крові, для TIMP-1 — 16,08–17,49 нг/мл у крові, а для індексу MMP-1/TIMP-1 — 0,16–0,24 ум. од.

Вивчено вміст матриксних ензимів у сироватці крові дітей із досліджуваних груп (рис. 1) і зареєстровано значно вищі концентрації MMP-1 ($U = 55,0$; $p = 0,000013$) і більші значення індексу MMP-1/TIMP-1 ($U = 76,0$; $p = 0,000323$) у новонароджених основної групи спостереження порівняно з контрольною. Однак за значеннями TIMP-1 групи суттєво не різнилися ($p = 0,234$). Отримані дані можуть свідчити, що НДСТ у породілей є несприятливим чинником щодо активності MMP-1 у крові їхніх новонароджених дітей.

Виявлення в дітей основної групи підвищених рівнів MMP-1 у крові за відносно стабільного рівня TIMP-1 свідчить про дисбаланс у співвідношенні MMP-1/TIMP-1, а отже, і в метаболізмі сполучної тканини. Можна припустити, що зміни в системі протеолітичних металоферментів у новонароджених передують клінічній маніфестації НДСТ і можуть спричинити порушення рівноваги між деградацією і синтезом колагену в дітей на подальших етапах їхнього постнатального розвитку. Для підтвердження діагностичної цінності MMP-1, TIMP-1 та індексу MMP-1/TIMP-1 у новонароджених щодо можливого розвитку НДСТ доцільно провести катamnестичне спостереження за обстеженими в неонатальному періоді дітьми до досягнення ними трирічного віку.

Водночас методом кростабуляції з'ясовано, що дівчатка мають достовірно вищі концентрації MMP-1 ($\phi_c = -0,305$; $p = 0,05$) і значення індексу MMP-1/TIMP-1 ($\phi_c = -0,329$; $p = 0,035$), тобто вони порівняно з хлопчиками більше схильні до розвитку дисбалансу в метаболізмі сполучної тканини на тлі НДСТ в їхніх матерів. Це узгоджується з існуючими натепер

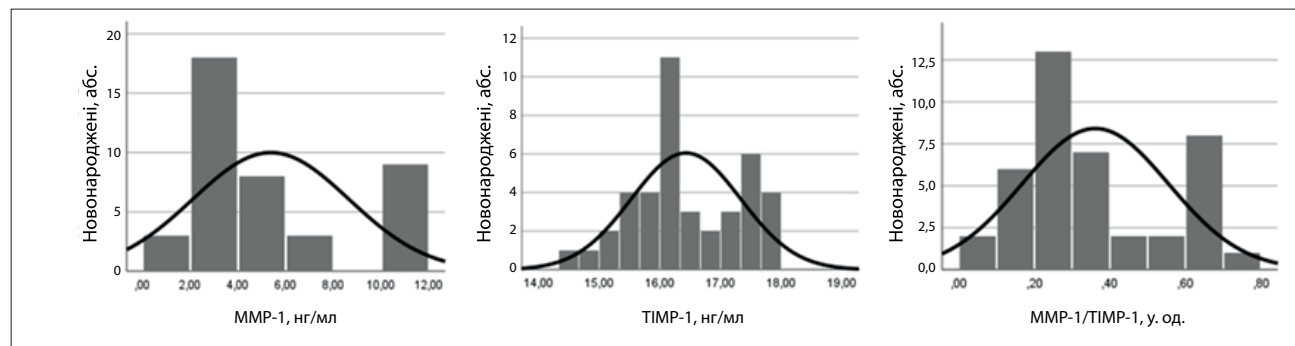


Рис. 2. Статистичний розподіл значень показників метаболізму сполучної тканини в обстежених дітей

Таблиця 2

Аналіз спряженості диспластикозалежних станів матерів із рівнями матриксних металопротеїназ у крові їхніх дітей

Диспластикозалежні акушерські стани в матерів	Діапазони значень показників метаболізму сполучної тканини: MMP-1 (нг/мл), TIMP-1 (нг/мл), MMP-1/TIMP-1 (ум. од.)	Коефіцієнт Крамера (φ _c)	p
Паритет пологів >2	TIMP-1 ≤ 16,07	-0,365	0,019
Загроза передчасних пологів	TIMP-1 ≤ 16,07	-0,350	0,025
Гіпермобільність суглобів у матерів	MMP-1 ≥ 4,51	0,961	0,000003
	MMP-1/TIMP-1 ≥ 0,31	0,869	0,000064
Прогресуюча варикозна хвороба під час вагітності	MMP-1 ≥ 4,51	0,338	0,030
	MMP-1/TIMP-1 ≥ 0,31	0,414	0,008
Слабкість пологової діяльності	MMP-1 ≥ 4,51	0,484	0,002
	MMP-1/TIMP-1 ≥ 0,31	0,452	0,004
Акушерський травматизм	MMP-1 ≥ 4,51	0,338	0,030
	MMP-1/TIMP-1 ≥ 0,31	0,300	0,05
Поєднання ≥3 асоційованих із НДСТ акушерських ускладнень	MMP-1 ≥ 4,51	0,681	0,000013
	MMP-1/TIMP-1 ≥ 0,31	0,613	0,000086

відомостями літератури щодо частішої діагностики клінічних проявів сполучнотканинної дисфункції в пацієнтів жіночої статі [4,12,17,25].

Для вивчення питання, які саме значення досліджених металопротеїназ мають спряженість з окремими показниками в дітей та їхніх матерів без розподілу на групи, проведено статистичне ранжування (рис. 2) концентрацій MMP-1, TIMP-1 і значень індексу MMP-1/TIMP-1 із визначенням їхніх медіан (Me). Так, виявлено, що Me вмісту MMP-1 у крові обстежених новонароджених становить 4,51 нг/мл, Me вмісту TIMP-1 – 16,07 нг/мл, а Me для індексу MMP-1/TIMP-1 дорівнює 0,31. У подальшому розподілено ранжовані значення кожного показника на два діапазони величин, розташованих у зростаючому та низхідному порядку відносно визначених Me.

З'ясовано, що в доношених дітей достовірною частіше, ніж у передчасно народжених, вміст MMP-1 у крові становив ≥4,51 нг/мл (φ_c=0,474; p=0,027), а значення індексу MMP-1/TIMP-1 дорівнювало ≥0,31 (φ_c=0,422; p=0,039), що обумовлено наростаючою зрілістю позаклітин-

ної системи металоензимів плода протягом вагітності матері. У новонароджених із малою МТ відповідно до ГВ частіше реєструвався діапазон сироваткових концентрацій MMP-1 ≥4,51 нг/мл (φ_c=0,438; p=0,005) і діапазон співвідношення MMP-1/TIMP-1 ≥0,31 (φ_c=0,423; p=0,007), ніж у дітей із гармонійним фізичним розвитком щодо терміну гестації. Це означає, що інтервали значень MMP-1 ≥4,51 нг/мл та індексу MMP-1/TIMP-1 ≥0,31 віддзеркалюють порушення фізичного розвитку плода.

Слід зазначити, що за допомогою розподілу всіх значень MMP-1, TIMP-1 та індексу MMP-1/TIMP-1 на кодовані інтервали визначено материнські чинники, які достовірно асоційовані з певними діапазонами протеолітичної активності металоензимів у сироватці крові новонароджених (табл. 2).

Так, встановлено достовірну спряженість між більшим паритетом пологів (p<0,05) і загрозою передчасних пологів (p<0,05) у матерів і низькою активністю TIMP-1 у новонароджених, а такі стани породілей, як гіпермобільність суглобів (p<0,001), прогресую-

вання варикозної хвороби під час вагітності ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно до значень ММР-1 і ММР-1/ТІМР), слабкість пологової діяльності ($p < 0,01$), акушерський травматизм ($p < 0,05$) і поєднання ≥ 3 асоційованих із НДСТ акушерських ускладнень ($p < 0,001$), спряжені з досить високою активністю ММР-1 і підвищеними значеннями індексу ММР-1/ТІМР-1 в їхніх дітей. Важливо, що наявність гіпермобільності суглобів і сполучення в жінок ≥ 3 асоційованих із НДСТ акушерських ускладнень є найвагомими чинниками щодо дисбалансу маркерів метаболізму сполучної тканини в дітей неонатального віку. З урахуванням зазначених кореляцій можна припустити, що вивчені чинники є прогностичними маркерами ймовірного розвитку сполучнотканинної дисплазії в обстежених дітей на наступних етапах їхнього розвитку.

Таким чином, отримані результати проведеного дослідження щодо зв'язку між НДСТ породілей та уповільненням приросту МТ плода відповідно до ГВ, з одного боку, і низькою оцінкою новонароджених за шкалою Апгар, з іншого боку, узгоджуються з аналогами в літературі. Також шляхом вивчення лабораторних маркерів сполучнотканинної дисфункції на доклінічному рівні її розвитку підтверджено більшу схильність дівчаток до успадкування НДСТ. Варто зауважити, що зареєстровано нові кореляції між окремими перинатальними чинниками, зокрема, наявністю НДСТ у матерів та активністю ММР у крові обстежених дітей. Це може свідчити про вірогідний несприятливий ефект НДСТ матерів на стан метаболізму сполучної тканини в їхніх дітей.

З урахуванням встановлених у проведеній роботі кореляцій діапазони концентрацій ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл та індексу ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ у новонароджених дітей на тлі НДСТ в їхніх матерів можна розглядати як ранні біомаркери клінічної маніфестації сполучнотканинної дисфункції.

Перспективою подальших досліджень є катамнестичне дослідження ступеня експресії НДСТ, особливостей фізичного розвитку і наявності диспластикозалежних соматичних за-

хворювань у дітей із груп дослідження в процесі їхнього постнатального розвитку.

Висновки

Недиференційована дисплазія сполучної тканини в породіллі є несприятливим чинником народження дитини з низькою масою тіла відповідно до ГВ ($p = 0,038$) та з низьким рівнем постнатальної адаптації згідно з оцінкою за шкалою Апгар ($p = 0,04$). Водночас наявність НДСТ у жінки можна вважати предиктором дисбалансу біохімічних маркерів сполучнотканинної дисфункції в її дитини, зокрема, сироваткової ММР-1 ($p = 0,000013$) та індексу ММР-1/ТІМР-1 ($p = 0,000323$).

Варто зазначити, що дівчатка порівняно з хлопчиками більше схильні до порушення балансу ММР-1 ($p = 0,05$) і ММР-1/ТІМР-1 ($p = 0,035$).

Оптимальним для дітей раннього неонатального періоду є рівень активності ММР-1 у сироватці крові 2,72–3,91 нг/мл, ТІМР-1 – 16,08–17,49 нг/мл, значення індексу ММР-1/ТІМР-1 – 0,16–0,24 ум. од. Водночас вміст сироваткової ММР-1 $\geq 4,51$ нг/мл ($p = 0,005$) і значень індексу ММР-1/ТІМР-1 $\geq 0,31$ ($p = 0,007$) можна вважати маркерами затримки фізичного розвитку плода.

Крім того, з-поміж акушерських маркерів НДСТ у породілей до прогностично несприятливих щодо дисбалансу ММР-1, ТІМР-1 та ММР-1/ТІМР-1 у новонароджених можна віднести паритет пологів більше двох ($p < 0,05$), загрозу передчасних пологів ($p < 0,05$), гіпермобільність суглобів ($p < 0,001$), варикозну хворобу ($p < 0,01$), слабкість пологової діяльності ($p < 0,01$), акушерський травматизм ($p < 0,05$) та поєднання ≥ 3 асоційованих із НДСТ акушерських ускладнень ($p < 0,001$).

Отже, новонароджених від матерів із локомоторними та зазначеними вище акушерськими маркерами НДСТ ще на доклінічному етапі можна класифікувати до потенційної групи ризику щодо більшої вірогідності маніфестації сполучнотканинної дисплазії в подальшому.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arese V, Murabito P, Ribero S et al. (2019). Autoimmune connective tissue diseases and pregnancy. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 154 (3): 263–276. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06252-1.
2. Berard RA, Laxer RM. (2016). Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. *Current Rheumatology Reports*. 18 (5). doi:10.1007/s11926-016-0576-x.

3. Bobra VV, Shoenfeld Ye. (2019). Exacerbations of autoimmune diseases during pregnancy and postpartum. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 33 (6): 101321. doi: 10.1016/j.beem.2019.101321.
4. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa et al. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (24): 55. doi: 10.3390/ijms21249739.
5. Chang M. (2023). Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. *RSC Advances* 13: 6304–6316. doi: 10.1039/d2ra07005g.
6. Chumak OYu, Volokha AP. (2021). Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6 (118): 25–31 [Чумак ОЮ, Волоха АП. (2021). Патологічні стани в новонароджених дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в їхніх матерів. *Сучасна педіатрія. Україна*. 6 (118): 25–31]. doi: 10.15574/SP.2021.118.25.
7. Cui N, Hu M, Khalil RA. (2017). Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 147: 1–73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
8. Dobrianska VYu. (2022). Predyktory rozvytku akusherskykh uskladnen na alhorytm vedennia vahitnykh iz spoluchnotkanynnoiu dysplaziiu sertsia. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy*. 1 (49): 16–25. [Добрянська ВЮ. (2022). Предиктори розвитку акушерських ускладнень та алгоритм ведення вагітних із сполучнотканинною дисплазією серця. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 1 (49): 16–25]. doi: 10.35278/2664-0767.1(49).2022.266321.
9. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. (2017). The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 1864 (11): 2015–2025. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.
10. Gao R, Zeng X, Qin L. (2021). Systemic autoimmune diseases and recurrent pregnancy loss: research progress in diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal*. 134 (17): 2140–2142. doi: 10.1097/CM9.0000000000001691.
11. Grandone E, Grigoryev KN, Nakaidze IA, Gashimova NR et al. (2022). Metalloproteinases as biochemical markers of pregnancy pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 16 (1): 38–47. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.275.
12. Iudici M, Cuomo G, Vettori S, Avellino M, Valentini G. (2013). Quality of life as measured by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 11 (23): 1–6. doi: 10.1186/1477-7525-11-23.
13. Khokha R, Murthy A, Weiss A. (2013). Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 13: 649–665.
14. Kostiuk AL. (2017). Features of obstetric and perinatal pathology at women with an undifferentiated dysplasia of connective tissue. *Health of woman*. 7 (123): 96–98. [Костюк АЛ. (2017). Особливості акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Здоров'я жінки*. 7 (123): 96–98]. doi: 10.15574/HW.2017.123.96.
15. Mosca M, Tani C, Vagnani S, Carli L, Bombardieri S. (2014). The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases. *Journal of Autoimmunity*. 48 (49): 50–52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.019.
16. Ostensen M, Cetin I. (2015). Autoimmune connective tissue diseases. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 29 (5): 658–670. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.003.
17. Pollock L, Ridout A, Teh J, Nnadi C, Stavroulias D et al. (2021). The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Current Rheumatology Reports*. 23: 1–18. doi: 10.1007/s11926-021-01045-3.
18. Radin M, Schreiber K, Cecchi I et al. (2020). A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution. *Rheumatology (Oxford)*. 59 (9): 2412–2418. doi: 10.1093/rheumatology/kez620.
19. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*. 9 (5): 1313. doi: 10.3390/cells9051313.
20. Serena C, Clemenza S, Simeone S. (2022). Undifferentiated Connective Tissue Disease in Pregnancy: A Topic Yet to be Explored. *Frontiers in Pharmacology*. 13: 1–10. doi: 10.3389/fphar.2022.820760.
21. Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE, Chernyshov VV. (2018). Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Practical medicine*. 16 (6): 39–44. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44.
22. Spinillo A, Beneventi F, Caporali R et al. (2017). Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association? *American J Reproductive Immunology*. 78 (6): e12762. doi: 10.1111/aji.12762.
23. Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E et al. (2016). The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth restriction: a longitudinal cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 16 (1): 313. doi: 10.1186/s12884-016-1076-8.
24. Voloshin OM, Chumak OYu. (2017). Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature). *Child's health*. 12 (6): 720–727. [Волошин ОМ, Чумак ОЮ. (2017). Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури). *Здоров'я дитини*. 12 (6): 720–727]. doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842.
25. Voloshin OM, Marushko YuV. (2022). Comprehensive analysis of serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7 (127): 29–37. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2022). Комплексний аналіз сироваткової концентрації матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітора металопротеїнази-1 у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями. *Сучасна педіатрія. Україна*. 7 (127): 29–37]. doi: 10.15574/SP.2022.127.29.
26. Vovk VM. (2019). Efektyvnist profilaktyky zakhvoriuvan, shcho vykykaiutsia Streptococcus pneumoniae u ditei z nedyferentsiiovanoi dysplaziiu spoluchnoi tkanyny. *Dys. na zdobuttia nauk. stupenia kand. med. nauk: spets. 14.01.10 — Pediatria: 72–87*. [Вовк ВМ. (2019). Ефективність профілактики захворювань, що викликані Streptococcus pneumoniae у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 — Педіатрія: 72–87*].
27. Zhuraiev RK. (2012). Syndrom Marfana: evoliutsiia diahnostychnykh kryteriiv. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 1 (87): 98–102. [Жураєв РК. (2012). Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв. *Український медичний часопис*. 1 (87): 98–102].
28. Zucchi D, Tani C, Monacci F et al. (2020). Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies. *Rheumatology* 59 (6): 1335–1339. doi: 10.1093/rheumatology/kez440.

Відомості про авторів:

Чумак Ольга Юрївна — аспірант каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика; асистент каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, 36. <https://orcid.org/0000-0002-3880-152X>.

Волоха Алла Петрівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожичська, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Стаття надійшла до редакції 07.10.2023 р.; прийнята до друку 12.03.2024 р.