

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN CỦA NỒNG ĐỘ MMP-9  
VÀ TIMP-1 HUYẾT TƯƠNG Ở THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Đỗ Tùng Đắc<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Thuý<sup>1\*</sup>

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ và mối liên quan của nồng độ MMP-9, TIMP-1 trong huyết tương của thai phụ bình thường (BT) và thai phụ tiền sản giật (TSG). Nhận xét mối liên quan của chúng với một số triệu chứng lâm sàng chính của TSG. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng trên 240 thai phụ, chia làm hai nhóm gồm 120 thai phụ BT và 120 thai phụ TSG. Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 huyết tương được định lượng bằng kỹ thuật ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). **Kết quả:** Nồng độ MMP-9 huyết tương ở nhóm thai phụ TSG là 403,0 (207,6 - 794,1) ng/mL thấp hơn ở nhóm thai phụ BT là 608,6 (238,9 - 1212,0) ng/mL ( $p = 0,032$ ). Nồng độ TIMP-1 huyết tương ở thai phụ TSG là 196,8 (125,0 - 272,9) ng/mL thấp hơn thai phụ BT là 225,8 (141,5 - 314,0) ng/mL ( $p = 0,14$ ). Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ TSG là 2,21 (1,39 - 3,20) và thấp hơn ở nhóm thai phụ BT là 2,83 (1,71 - 4,59) ( $p = 0,008$ ). Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 tăng theo độ tăng huyết áp (THA) với  $p < 0,05$ . **Kết luận:** Lượng MMP-9 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 huyết tương của thai phụ TSG giảm hơn ( $p < 0,005$ ). Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 tương quan đồng biến với mức độ THA ở thai phụ TSG.

**Từ khóa:** Tiền sản giật; MMP-9 và TIMP-1; Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1.

RESEARCH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE  
CONCENTRATION OF MMP-9 AND TIMP-1 IN THE PLASMA  
OF PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

**Abstract**

**Objectives:** To determine the ratio and relationship of MMP-9 and TIMP-1 concentrations in the plasma of normal pregnant women and pregnant women with preeclampsia. To study their relationship with some major clinical symptoms of preeclampsia.

<sup>1</sup>Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Thuý (nguyenthathuy@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 04/3/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1245>

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 120 normal pregnant women and 120 pregnant women with preeclampsia. MMP-9 and TIMP-1 concentrations were determined using the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) technique. **Results:** MMP-9 concentration in the plasma of preeclamptic pregnant women was 403.0 (207.6 - 794.1) ng/mL, lower than that of normal pregnant women of 608.6 (238.9 - 1212.0) ng/mL ( $p = 0.032$ ). The concentration of TIMP-1 in the plasma of preeclamptic pregnant women was 196.8 (125.0 - 272.9) ng/mL, lower than in normal pregnant women of 225.8 (141.5 - 314.0) ng/mL ( $p = 0.14$ ). The MMP-9/TIMP-1 ratio in preeclamptic women was 2.21 (1.39 - 3.20), lower than in normal pregnant women of 2.83 (1.71 - 4.59) ( $p = 0.008$ ). MMP-9 and TIMP-1 concentrations increased with the degree of hypertension (HTA), with  $p < 0.05$ . **Conclusion:** The amount of MMP-9 and the MMP-9/TIMP-1 ratio in the plasma of pregnant women with preeclampsia decreased ( $p < 0.005$ ). MMP-9 and TIMP-1 concentrations were positively correlated with the level of hypertension in pregnant women with preeclampsia.

**Keywords:** Preeclampsia; MMP-9 and TIMP-1; MMP-9/TIMP-1 ratio.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật là bệnh lý liên quan đến quá trình mang thai, gây nên các biến chứng nặng cho mẹ như suy thận, tai biến mạch máu não...; cho thai như đẻ non, thai chậm phát triển, thai lưu... [1]. Bệnh để lại gánh nặng cho xã hội, do vậy cần được theo dõi và phòng ngừa. Cơ chế bệnh sinh của bệnh còn nhiều tranh cãi. Một trong những giả thuyết về cơ chế bệnh sinh là do bất thường các mạch xoắn xâm nhập vào cơ tử cung tạo mạch máu cung cấp cho bánh rau nuôi thai. Trong quá trình này có vai trò của enzyme tiêu protein gian bào (Matrix Metalloproteinase - MMP) và các chất ức chế metalloproteinase (TIMP). MMP là một họ men phân huỷ có tác dụng làm

tiêu các thành phần mô liên kết của chất nền ngoại bào [1, 2]. MMP đóng vai trò quan trọng trong phân huỷ các cơ nội mạc tử cung để dọn sạch chỗ cho các mạch máu phát triển trong thai kỳ bình thường, vì vậy, tế bào gai rau vào sâu lớp nội mạc và lớp cơ tử cung lấy máu từ hồ máu để nuôi thai nhi [3]. Nó được tiết ra từ các thành phần khác nhau trong cơ thể, chất điều khiển việc chế tiết MMP là Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP). TIMP làm cân bằng việc tiết MMP trong cơ thể, khi cân bằng này mất đi (thể hiện tỷ lệ MMP/TIMP) có thể gây nên nhiều bệnh lý, trong đó có TSG [4]. Gần đây một số nghiên cứu chứng minh sự giảm nồng độ MMP-9, còn được gọi là

Gelatinase B, trong huyết tương thai phụ TSG. TIMP-1 là một protein dưới nhóm của TIMP - chất ức chế metalloproteinase mô, TIMP-1 huyết thanh thay đổi đáng kể ở thai phụ TSG so với thai phụ BT, nó liên quan đến việc điều tiết MMP-9. Mối liên quan giữa MMP-9 và TIMP-1 trong sự phát triển TSG ở phụ nữ mang thai cũng được đánh giá thông qua tỷ lệ MMP-9/TIMP-1, từ đó giúp đánh giá tốt hơn về cân bằng điều tiết TIMP-MMP trong TSG. Có sự khác biệt nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG ở các nghiên cứu thực hiện ở các vùng địa lý và các chủng tộc khác nhau. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Xác định tỷ lệ và mối liên quan của nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương thai phụ BT và thai phụ TSG. Nhận xét mối liên quan giữa nồng độ, tỷ lệ MMP-9 và TIMP-1 với triệu chứng lâm sàng chính của TSG.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 120 thai phụ TSG và 120 thai phụ BT được khám thai định kỳ và theo dõi, quản lý đến khi sinh con tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 7/2022 - 6/2024.

*\* Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Nhóm thai phụ TSG: Là các thai phụ trong tuổi sinh đẻ mang thai sau tuần thứ 20 của thai kỳ, được chẩn đoán TSG theo “Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản” của Bộ Y tế (2016), có huyết áp tâm thu (HaTT) > 130mmHg và huyết áp tâm trương (HaTTr) > 90mmHg cách nhau 4 giờ, protein niệu  $\geq$  300mg/24 giờ hay (++) mẫu bất kỳ khi dùng que thử.

Nhóm thai phụ BT (nhóm chứng): Không có tiền sử hay các bệnh lý khác trong suốt quá trình mang thai được lấy tương ứng về tuổi mẹ và tuổi thai với mẫu của thai phụ TSG tại thời điểm lấy máu.

*\* Tiêu chuẩn loại trừ:* Thai phụ có các bệnh lý có liên quan làm thay đổi lượng MMP-9, TIMP-1 trong huyết tương như đa thai, viêm cấp, bệnh lý hệ thống, ung thư, tim mạch.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

*\* Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

*\* Quy trình tiến hành:* Thu thập mẫu nghiên cứu: Chiết tách huyết tương từ 3mL máu chống đông EDTA. Định lượng MMP-9 và TIMP-1 bằng kỹ thuật ELISA dựa trên nguyên lý ELISA sandwich, sử dụng bộ kit Human MMP-9 ELISA KE00164 và Human TIMP-1 ELISA KE00166 (Hãng Proteintech).

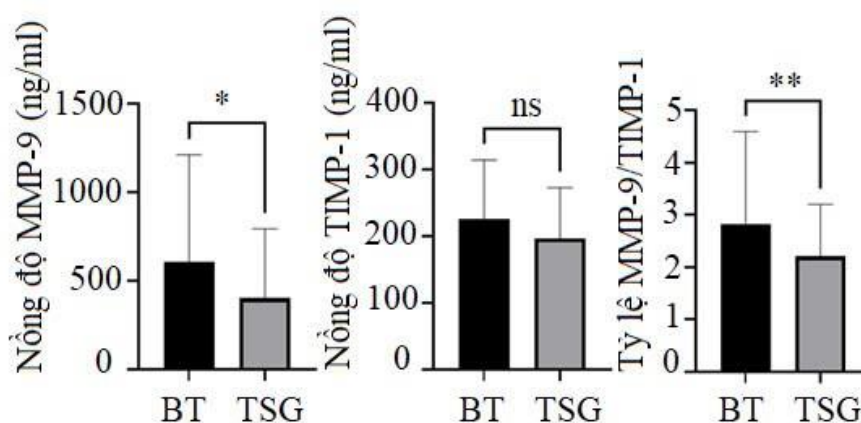
Đề định lượng MMP-9, các mẫu huyết tương được pha loãng 800 lần; với định lượng TIMP-1, các mẫu huyết tương được pha loãng 300 lần. Xây dựng đường chuẩn từ các mẫu chuẩn được cung cấp, định lượng các chất.

\* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. So sánh sử dụng thuật toán kiểm định  $\chi^2$  và Fisher, kiểm định T-test và kiểm định Mann-Whitney U.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội thông qua (số 734 CN/BVPS-TTĐTCDT ngày 24/6/2022). Số liệu nghiên cứu đã được Bệnh viện Phụ sản Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột về lợi ích trong nghiên cứu.

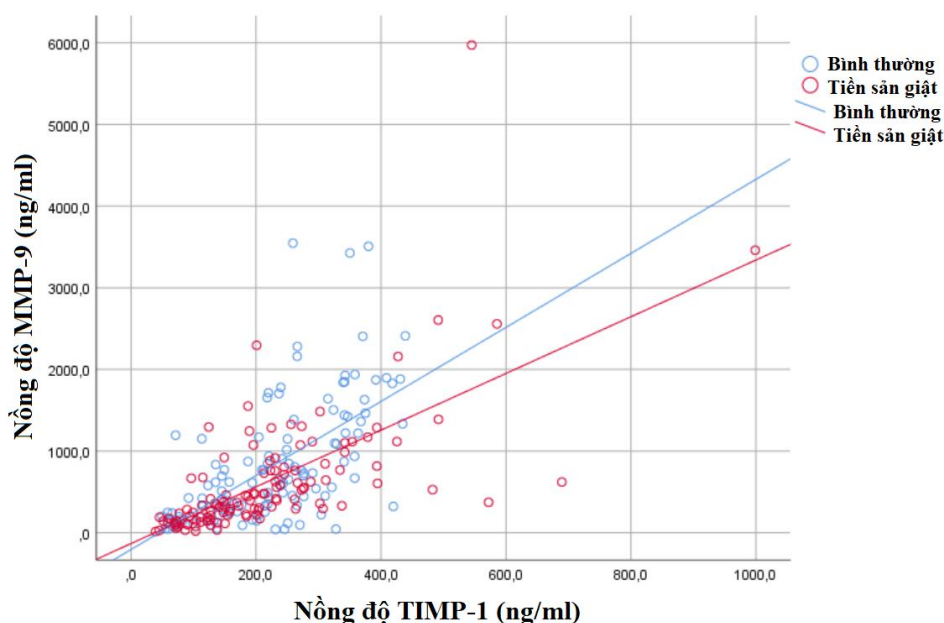
### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



**Biểu đồ 1.** So sánh trung vị nồng độ MMP-9, TIMP-1, tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương giữa hai nhóm.

(\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; ns: Không khác biệt - kiểm định Mann-Whitney U)

Lượng MMP-9 trong huyết tương thai phụ TSG là 403,0 (207,6 - 794,1) ng/mL thấp hơn thai phụ BT là 608,6 (238,9 - 1212,0) ng/mL, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,032$ ). Lượng TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG là 196,8 (125,0 - 272,9) ng/mL thấp hơn thai phụ BT là 225,8 (141,5 - 314,0) ng/mL, không có sự khác biệt ( $p = 0,14$ ). Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm bệnh là 2,21 (1,39 - 3,20) thấp hơn nhóm bình thường là 2,83 (1,71 - 4,59), khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,008$ ).



**Biểu đồ 2.** Mối liên quan giữa nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương từng nhóm.

Ở nhóm thai phụ BT, lượng MMP-9 và TIMP-1 có mối liên quan chặt chẽ đồng biến với hệ số tương quan  $R = 0,663$  ( $p < 0,001$ ), có thể được thể hiện thông qua phương trình hồi quy tuyến tính  $MMP-9 = TIMP-1 * 4,533 - 204,569$  (ng/mL). Ở nhóm thai phụ TSG, lượng MMP-9 và TIMP-1 có mối liên quan đồng biến chặt chẽ với hệ số tương quan  $R = 0,768$  ( $p < 0,001$ ), có thể được thể hiện thông qua phương trình hồi quy tuyến tính  $MMP-9 = TIMP-1 * 5,774 - 573,426$  (ng/mL).

**Bảng 1.** Mối liên quan giữa nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 với mức độ THA ở thai phụ TSG (n = 120).

Chỉ số	THA độ 1 (n = 75)	THA độ 2 (n = 45)	p
Nồng độ MMP-9 (ng/mL)	347,1 (154,8 - 676,9)	604,7 (294 - 997,6)	0,012
Nồng độ TIMP-1 (ng/mL)	183,8 (103,4 - 255,9)	230,4(158,3 - 322,9)	0,007
Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1	2,2 (1,2 - 3,2)	2,3 (1,7 - 3,4)	0,217

THA độ 1: HaTT  $\geq 130$ mmHg và/hoặc HaTTr  $\geq 90$ mmHg. THA độ 2: HaTT  $\geq 160$ mmHg và/hoặc HaTTr  $\geq 110$ mmHg (sử dụng phép kiểm định Mann-Whitney Test).

**Bảng 2.** Mối liên quan giữa nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 với mức độ protein niệu ở thai phụ TSG (n = 120).

Chỉ số	Protein niệu			P
	< 0,5 g/L (n = 22)	0,5 - 3 g/L (n = 56)	≥ 3 g/L (n = 42)	
Nồng độ MMP-9 (ng/mL)	396,9 (168,7 - 955,9)	396,3 (212,8 - 794,1)	458,4 (216,6 - 776)	0,876
Nồng độ TIMP-1 (ng/mL)	192,6 (118,8 - 226,4)	183,5 (112,2 - 269,9)	204 (127,4 - 351,4)	0,233
Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1	2,1 (1,2 - 4,3)	2,5 (1,6 - 3,3)	2,1 (1,3 - 2,9)	0,586

Sử dụng phép kiểm định Kruskal-Wallis Test so sánh nồng độ MMP-9, TIMP-1, tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 giữa 3 nhóm.

### BÀN LUẬN

Theo biểu đồ 1, lượng MMP-9 ở nhóm thai phụ TSG thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi được so sánh với một số tác giả khác như sau:

**Bảng 3.** So sánh nồng độ MMP-9 giữa các nghiên cứu.

Tên tác giả	Cỡ mẫu	MMP-9 (ng/mL)		P
		Thai phụ BT	Thai phụ TSG	
Timokhina và CS (2021) - Liên Bang Nga	TPBT (n = 38) TPTSG (n = 34)	1667 ± 552	749 ± 296	< 0,001
Laskowka và CS (2017) - Ba Lan	TPBT (n = 65) TPTSG (n = 60)	752,59 ± 901,54 (1605,75)	TSG sớm 1450,12 ± 838,01 (1153,32) TSG muộn 1405,86 ± 1165,93 (1040,2)	> 0,05
Nguyễn Thanh Thúy và CS (2024) - Việt Nam	TPBT (n = 120) TPTSG (n = 120)	608 (238,9 - 1212,0)	403 (207,6 - 794,1)	< 0,05

(TPBT: Thai phụ bình thường; TPTSG: Thai phụ tiền sản giật)

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Timokhina và CS (2021) tại Liên Bang Nga [1]. Tuy nhiên không phù hợp với nghiên cứu của Laskowska và CS (2017) [2] trên các thai phụ tại Ba Lan, điều này có thể liên quan đến việc lựa chọn đối tượng nghiên cứu về số lượng và một số đặc tính khác như tuổi thai, chủng tộc, mức độ bệnh... Nhìn chung, MMP-9 ở các thai phụ TSG giảm hơn so với thai phụ BT có ý nghĩa thống kê trong hầu hết các nghiên cứu; hiện tượng này do MMP-9 được biết đến là enzyme phân hủy protein chất nền ngoại bào, có vai trò quan trọng trong việc tái cấu trúc chất nền ngoại bào, tạo điều kiện cho sự xâm nhập của gai rau vào tử cung cũng như động mạch xoắn tử cung; khi nó giảm thì sẽ dẫn đến các mạch máu tử cung suy giảm, thiếu máu rau thai gây nên các rối loạn trong TSG; nó còn thay đổi theo mức độ nặng nhẹ của TSG.

Trong nghiên cứu này, TIMP-1 trong huyết tương của hai nhóm được định lượng cho thấy nhóm thai phụ TSG thấp hơn, tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Về so sánh nồng độ TIMP-1 trong nghiên cứu của chúng tôi đều tương đồng với các tác giả trên thế giới như Nikolov và CS (2022) [3] nhận thấy nồng độ TIMP-1 của thai phụ TSG người Bungaria ( $n = 32$ ) luôn lớn hơn thai phụ BT

( $n = 30$ ) với  $p > 0,05$ . Tuy nhiên, khi xem xét về mặt ý nghĩa thống kê thấy có khác biệt với tác giả Ozzmen và CS (2017) tại Ba Lan với nồng độ TIMP-1 ở thai phụ TSG cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) [4]. Có thể TIMP-1 tham gia điều hoà việc bài tiết các MMP, do vậy nó cũng thay đổi theo nhiều yếu tố phức tạp, điều này cần được nghiên cứu để làm sáng tỏ thêm, bên cạnh đó, cũng còn do nguyên nhân số lượng các đối tượng TSG được chọn lựa của các tác giả khác nhau.

Biểu đồ 3 thể hiện tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ TSG là 2,21 (1,39 - 3,20) thấp hơn so với thai phụ BT là 2,83 (1,71 - 4,59) với  $p < 0,01$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các tác giả khác trên thế giới về tỷ lệ MMP-9/TIMP-1, nghiên cứu của Eleuterio và CS (2015) cho thấy tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG là  $1,5 \pm 1,2$ , thấp hơn so với thai phụ BT ( $1,7 \pm 1,4$ ), tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [5]. Theo nghiên cứu của Ozmen và Sahin (2023) [4], không có sự khác biệt về tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương thai phụ TSG ( $1,9128 \pm 1,11468$ ) lớn hơn thai phụ BT ( $1,6306 \pm 1,52485$ ), sự không thống nhất do tác giả định lượng TIMP-1 có nồng độ khác biệt so với các tác giả còn lại và số lượng đối tượng còn rất khác nhau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ MMP-9 và nồng độ TIMP-1 trong huyết tương các thai phụ. Điều này càng chứng tỏ sự liên quan về hoạt động điều hoà của TIMP-1 với MMP-9 đặc biệt là ở thai phụ TSG.

Bảng 1 thể hiện mối liên quan giữa nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 trong huyết tương các thai phụ TSG với THA độ 1 và THA độ 2. Kết quả nghiên cứu chỉ ra có sự khác biệt rõ rệt về nồng độ MMP-9 và nồng độ TIMP-1 trong huyết tương hai nhóm thai phụ với THA độ 1 và THA độ 2. Trong đó, nhóm thai phụ TSG THA độ 2 có nồng độ MMP-9 và TIMP-1 trong huyết tương cao hơn nhóm THA độ 1 (lần lượt  $p = 0,012$  và  $p = 0,007$ ). MMP-9 đã được chứng minh có vai trò trong THA vì chúng tham gia vào sự thoái hóa các sợi đàn hồi, đặc biệt là các sợi elastin ở mạch máu, góp phần gây xơ cứng động mạch. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Meng và CS (2016) cho thấy có sự liên quan giữa MMP-9 với huyết áp động mạch trung bình ( $r = 0,685$ ,  $p < 0,05$ ) [6]. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Hu và CS (2021) về lượng TIMP-1 tăng theo độ THA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  [7]. Ngoài ra, chưa thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 với THA hay mối liên quan của chỉ số này với HaTT, HaTT<sub>r</sub> hoặc huyết áp trung bình.

Bảng 2 chỉ ra không có sự khác biệt về nồng độ MMP-9, TIMP-1 và tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 giữa nhóm có protein niệu  $< 0,5$  g/L,  $0,5 - 3$  g/L và  $> 3$  g/L. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Tayebjee và CS (2005) trên các thai phụ THA thai kỳ có và không có protein niệu cho thấy nồng độ MMP-9 huyết tương của nhóm có protein niệu là 185 (133 - 233) ng/mL không khác biệt so với nhóm không có protein niệu là 170 (108 - 198) ng/mL,  $p = 0,95$ . Tương tự, nồng độ TIMP-1 trong huyết tương hai nhóm thai phụ này cũng không có sự khác biệt ( $p = 0,226$ ) với nồng độ TIMP-1 ở nhóm thai phụ có protein niệu là 205 (185 - 223) và ở nhóm thai phụ không có protein niệu là 155 (109 - 225). Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ có protein niệu là 0,82 (0,4 - 1,1) và ở nhóm thai phụ không có protein niệu là 0,88 (0,57 - 1,58), không có sự khác biệt giữa hai nhóm với  $p = 0,438$  [8]. Như vậy, sơ bộ cho thấy protein niệu chưa có liên quan với các chỉ tiêu sinh học được nghiên cứu.

## KẾT LUẬN

Tỷ lệ MMP-9/TIMP-1 ở nhóm thai phụ TSG là 2,21 (1,39 - 3,20), thấp hơn so với thai phụ BT là 2,83 (1,71 - 4,59) ( $p < 0,01$ ). Nồng độ TIMP-1 và MMP-9 ở cả hai nhóm có mối liên quan thuận chặt chẽ ( $p < 0,01$ ). Nồng độ MMP-9 và TIMP-1 huyết tương tăng đồng thời với mức độ THA ở thai phụ TSG ( $p < 0,05$ ).



**Lời cảm ơn:** Kinh phí đề tài được cấp bởi Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gene của các enzym tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội”. Nhóm tác giả xin cảm ơn sự tham gia của các thành viên tại Bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Timokhina E, Zinin V, Ignatko I, Ibragimova S, Belotserkovtseva L, Strizhakov A. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as markers for the prediction of preeclampsia in the first trimester. *Ceska Gynecol.* 2021; 86(4): 228-235. DOI: 10.48095/cccg2021228.
2. Laskowska M. Altered maternal serum matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in severe early- and late-onset preeclampsia. *BioMed Res Int.* 2017; 2017:e6432426. DOI: 10.1155/2017/6432426.
3. Nikolov A, Popovski N, Hristova I. The impact of family history of preeclampsia and alteration of MMP-13/TIMP-1 balance in the occurrence of preeclampsia. *J Exp Clin Med.* 2022; 39(4):1032-1037.
4. Özmen E, Şahin HG. Investigation of matrix metalloproteinase-2, matrix

metalloproteinase-9, tissue matrix metalloproteinase inhibitor-1, and tissue matrix metalloproteinase inhibitor-2 levels in preeclamptic and eclamptic pregnancy. *East J Med.* 2023; 28(2):307-313. DOI: 10.5505/ejm.2023.46872.

5. Eleuterio NM, Palei ACT, Rangel Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* 2015; 5(2):205-208. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.03.001.

6. Meng H, Qi M, Liu Y, Xu L, Li Q. Research on correlation between MMP-9 and early-onset preeclampsia. *Int J Clin Exp Med.* Published online 2016.

7. Hu G, Xia ZS, Guo X. Differential expression of serum GBP-28, NBP-Cyc 3 and TIMP-1 complicates pregnancy in hypertensive disorder pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2021; 144:103288. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103288.

8. Tayebjee MH, Karalis I, Nadar SK, Beevers DG, MacFadyen RJ, Lip GYH. Circulating matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 levels in gestational hypertension\*. *Am J Hypertens.* 2005; 18(3):325-329. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.09.014.