

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-056.7-06-053.32

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-104-114>

Поступила в редакцию 29.12.2025

Received 29.12.2025

Е. П. Михаленко¹, А. П. Сухарева^{2,3}, М. В. Артюшевская^{2,3}, А. В. Кильчевский¹

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Клинический родильный дом Минской области, Минск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Аннотация. Уровень заболеваемости недоношенных новорожденных остается стабильно высоким. Развитие у них таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), является важной медицинской и социальной проблемой. Поиск новых маркеров генетической предрасположенности к коморбидным заболеваниям у недоношенных новорожденных будет способствовать пониманию патогенетических механизмов и позволит определять риски развития патологии. Цель данного исследования – установить влияние полиморфизма генов антиоксидантной системы (*SOD2*, *GSTP1*) и генов матриксных металлопротеиназ (*MMP2*, *MMP9*) на формирование коморбидных заболеваний у недоношенных детей. Выявлено, что носительство аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) полиморфизма rs4880 гена *SOD2* ассоциировано с повышенной концентрацией лактата в крови ($p = 0,022$), что может указывать на роль данного полиморфизма в метаболизме и реакции на окислительный стресс. В то же время влияния генетического полиморфизма ферментов антиоксидантной защиты (*SOD2* и *GSTP1*) на риск развития коморбидной патологии не установлено. Факторами, участвующими в патогенезе развития коморбидной патологии у недоношенных детей в сроке гестации 28–31 неделя являются генотип АА локуса rs17576 гена *MMP9*, а также сочетание генотипа АА локуса rs17576 гена *MMP9* с генотипом GG локуса rs243866 гена *MMP2* ($p = 0,01$ и $p = 0,0037$ соответственно).

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, коморбидные заболевания, гены антиоксидантной системы, гены матриксных металлопротеиназ

Для цитирования: Роль молекулярно-генетических маркеров в развитии коморбидных заболеваний у недоношенных детей / Е. П. Михаленко, А. П. Сухарева, М. В. Артюшевская, А. В. Кильчевский // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 104–114. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-104-114>

Alena P. Mikhalenka¹, Anastasiya P. Sukharava^{2,3}, Maryna V. Artsiusheuskaya^{2,3}, Aleksandr V. Kilchevsky¹

¹Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF COMORBID DISEASES IN PREMATURE INFANTS

Abstract. The incidence of morbidity in premature infants remains consistently high. The development of diseases such as bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and periventricular leukomalacia in premature infants is a significant medical and social problem. The search for new markers of genetic predisposition to comorbid diseases in premature infants will contribute to an understanding of pathogenetic mechanisms and will help determine the risks of pathology development. The aim of this study was to identify the influence of polymorphisms of antioxidant system genes (*SOD2*, *GSTP1*) and matrix metalloproteinase genes (*MMP2*, *MMP9*) on the formation of comorbid diseases in premature infants. It was found that carriage of the T allele (CT and TT genotypes) of the rs4880 polymorphism of the *SOD2* gene is associated with an increased concentration of lactate in the blood ($p = 0.022$). This finding may indicate its role in metabolism and response to oxidative stress. At the same time, the influence of genetic polymorphism of antioxidant defense enzymes (*SOD2* and *GSTP1*) on the risk of developing comorbid pathology has not been established. The factors involved in the pathogenesis of comorbid pathology in preterm infants born at 28–31 weeks of gestation are the AA genotype of the rs17576 locus in the *MMP9* gene, as well as the combination of the AA genotype of the rs17576 locus in the *MMP9* gene with the GG genotype of the rs243866 locus in the *MMP2* gene ($p = 0.01$ and $p = 0.0037$, respectively).

Keywords: prematurity, comorbid diseases, antioxidant system genes, matrix metalloproteinase genes

For citation: Mikhalenka A. P., Sukharava A. P., Artsiusheuskaya M. V., Kilchevsky A. V. The role of molecular genetic markers in the development of comorbid diseases in premature infants. *Vesti Natsyyanal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 104–114 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-104-114>

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. преждевременно родилось более 13,4 млн детей, при этом по крайней мере 1 из 10 родов являлись преждевременными [1]. Достижения в области выхаживания недоношенных новорожденных повысили показатели выживаемости, однако уровень заболеваемости остается высоким [2, 3]. Бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) относятся к заболеваниям, имеющим сходные патогенетические механизмы развития [4–6].

В настоящее время развитие БЛД, РН и ПВЛ рассматривается как многофакторный процесс, который охватывает пренатальные и постнатальные факторы, самыми значимыми из которых являются гестационный срок, применение искусственной вентиляции лёгких и оксигенотерапии, а также генетические и экологические факторы [5, 7, 8]. Окислительный стресс участвует в патогенезе множества заболеваний, включая заболевания плода и новорожденного. У недоношенных детей антиоксидантные системы не способны нейтрализовать вредное воздействие свободных радикалов, что приводит к риску повреждения различных систем. Развитие таких поражений во многом обусловлено воздействием свободных радикалов, которые запускают такие процессы, как воспаление, апоптоз и ремоделирование внеклеточного матрикса [9, 10]. В качестве потенциальных генетических маркеров могут рассматриваться однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующие антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазы (SOD); каталазу (CAT); глутатион пероксидазы (GPX); глутатион S-трансферазы (GST)), а также однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующие семейства матриксных мелаллопротеиназ (ММП) [11–13]. Ранее в наших работах показано влияние полиморфных вариантов генов *MMP2* и *MMP9* на риск развития и тяжесть течения синдрома дыхательных расстройств, а также на развитие БЛД и РН у недоношенных новорожденных [14, 15].

Наличие сложного клинического фенотипа у недоношенного ребенка с коморбидными заболеваниями диктует необходимость расширения знаний о патогенетических механизмах для определения персонализированной помощи.

Цель данного исследования – установить влияние полиморфизма генов антиоксидантной системы (*SOD2*, *GSTP1*) и генов матриксных мелаллопротеиназ (*MMP2*, *MMP9*) на формирование коморбидных заболеваний у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя (196–223 дня).

Материалы и методы исследования. Обследовано 174 недоношенных новорожденных ребенка в сроке гестации 28–31 неделя (196–223 дня), получавших медицинскую помощь в отделениях анестезиологии и реанимации (для новорожденных детей) и в педиатрическом отделении для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенных) в Клиническом родильном доме Минской области. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и по разрешению комитета по этике Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Для повышения точности и достоверности результатов проводимого исследования был проведен отбор новорожденных детей.

Критерии включения: недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 28–31 неделя (196–223 дня), наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии невключения: недоношенные младенцы, родившиеся от матерей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, дети с наследственными заболеваниями и внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Критерием для постановки диагноза БЛД была потребность в дотации кислорода (FiO_2 более 0,21) на протяжении как минимум 28 суток жизни [16].

Диагноз РН у ребенка выставлялся врачом-офтальмологом после осмотра с использованием ретинальной камеры.

Верификация диагноза ПВЛ проводилась на основании результатов нейросонографического (НСГ) обследования и заключения врача-невролога.

В соответствии с данными критериями было сформировано три группы пациентов для проведения молекулярно-генетического тестирования (рис. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов и критерии их включения в исследуемые группы

Fig. 1. Patient distribution and criteria for their inclusion in the study groups

Биологический материал для молекулярно-генетического анализа передавался в лабораторию экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси в зашифрованном виде без указания какой-либо информации, позволяющей идентифицировать личность пациента.

ДНК выделяли из образцов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. В трех группах недоношенных новорожденных проведен анализ полиморфных вариантов rs4880 гена *SOD2*, rs1695 гена *GSTP1*, rs243866 гена *MMP2* и rs17576 гена *MMP9* (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Перечень исследуемых полиморфных вариантов и метод их исследования

Table 1. Studied polymorphic variants and the method of their investigation

Ген	Идентификатор в dbSNP	Нуклеотидная, аминокислотная замена	Метод исследования
<i>SOD2</i>	rs4880	c.47 T>C, p.Val16Ala	ПЦР-РВ с TaqMan-зондами
<i>GSTP1</i>	rs1695	c.313A>G, p.Ile105Val	ПЦР-РВ с TaqMan-зондами
<i>MMP2</i>	rs243866	c.-1575 G>A	ПЦР-ПДРФ
<i>MMP9</i>	rs17576	c.836 A>G, p.Gln279Arg (2660A>G)	ПЦР-ПДРФ

При статистической обработке использованы материалы из созданной Базы данных анамнестических, клинических, лабораторных характеристик детей с замедленным ростом и недостаточностью питания плода, недоношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации 196–258 дней (информационный ресурс № 1762334063 от 12.04.2023). Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0, GraphPad InStat и онлайн-ресурса SNPStats. Тест на соответствие контрольной выборки равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием метода χ^2 . Точный критерий Фишера (для групп менее 5 образцов – поправка Йетса) и отношение шансов (ОШ) с расчетом 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) использовали для оценки влияния полиморфных вариантов на риск развития исследуемых заболеваний. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. При проведении парного сравнения генотипов учитывали множественную поправку Бонферрони.

Результаты и их обсуждение. Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфным локусам в исследуемых группах недоношенных новорожденных соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

Для изучения влияния генетического полиморфизма антиоксидантной системы на развитие коморбидной патологии у недоношенных детей проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов rs4880 гена *SOD2* и rs1695 гена *GSTP1* в исследуемых группах (рис. 2, 3).

Как видно на диаграммах, между исследуемыми группами не выявлено значимых различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов генов *SOD2* и *GSTP1*.

Оценка кислотно-основного состояния (КОС) в крови является значимым компонентом анализа состояния пациента, прогноза и эффективности проводимой интенсивной терапии пациентов, пребывающих в критических состояниях [17]. Проведена оценка взаимосвязи показателей

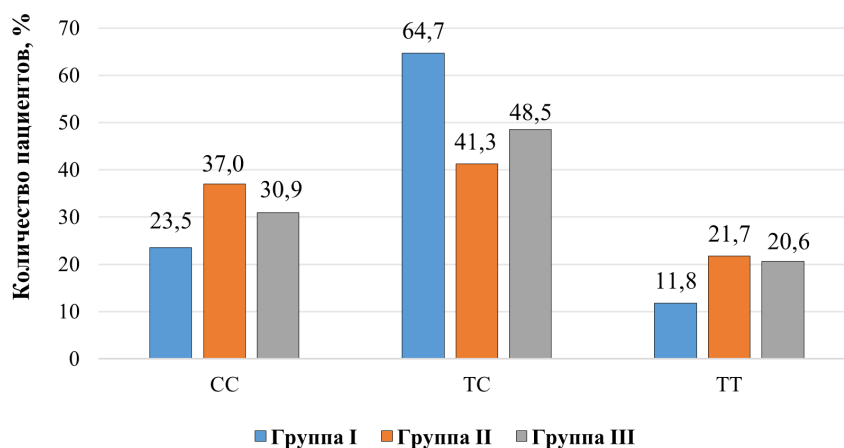


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов rs4880 гена *SOD2* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группах

Fig. 2. Frequency of occurrence of rs4880 genotypes of the *SOD2* gene in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in three study groups

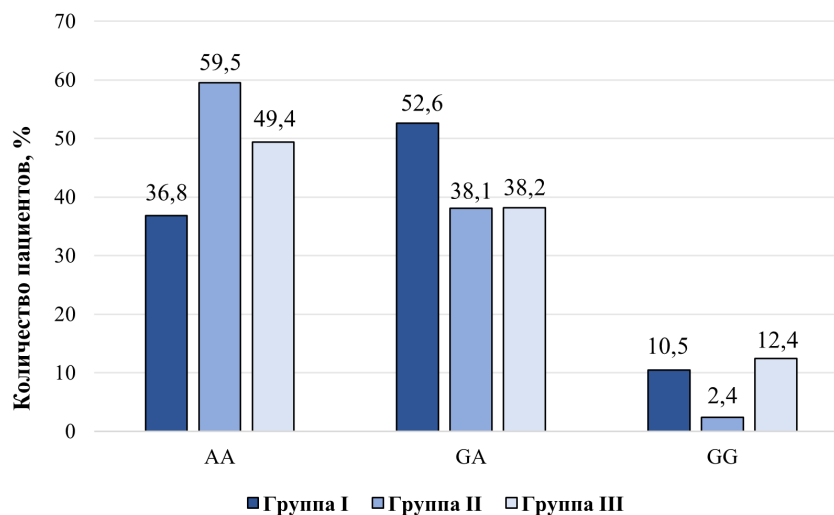


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов rs1695 гена *GSTP1* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группах

Fig. 3. Frequency of occurrence of rs1695 genotypes of the *GSTP1* gene in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in three study groups

КОС и генетического полиморфизма ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных (табл. 2). Носительство аллеля Т полиморфизма rs4880 гена *SOD2* ассоциировано с более высокой концентрацией лактата в крови ($3,90 \pm 0,19$ ммоль/л (генотипы СТ и ТТ) vs $3,20 \pm 0,18$ ммоль/л (генотип СС); $p = 0,022$). Для остальных показателей (pO_2 , pCO_2 , pH) и полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

На следующем этапе определены частоты генотипов полиморфных локусов rs243866 гена *MMP2* и rs17576 гена *MMP9* в трех группах (табл. 3).

По результатам генотипирования пациентов группы I получены следующие результаты: генотип AA выявлен у 16 детей (72,7%), AG – у 5 (22,7%), GG – у 1 ребенка (4,5%). У пациентов группы II гомозиготный генотип AA выявлен у 19 новорожденных детей (37,3%), гетерозиготный генотип AG – у 23 (45,1%), гомозиготный генотип GG – у 9 (17,6%). У детей из группы III гомозиготный генотип AA выявлен у 37 новорожденных (36,6%), гетерозиготный генотип AG – у 47 (46,5%), гомозиготный генотип GG – у 17 (16,8%).

Т а б л и ц а 2. Концентрация лактата и показателей кислотно-основного состояния крови в зависимости от генотипов rs4880 гена *SOD2* и rs1695 гена *GSTP1* у недоношенных детейTable 2. Lactate concentration and blood acid-base balance parameters depending on the genotypes of rs4880 of the *SOD2* gene and rs1695 of the *GSTP1* gene in premature infants

Генотип/показатели	Концентрация лактата, ммоль/л (Mean ± SEM)	pO ₂ , мм. рт. ст. (Mean ± SEM)	pCO ₂ , мм. рт. ст. (Mean ± SEM)	pH (Mean ± SEM)
rs4880 гена <i>SOD2</i>				
CC	3,20 ± 0,18	54,6 ± 2,20	41,1 ± 1,28	7,32 ± 0,01
CT, TT	3,90 ± 0,19	51,1 ± 1,45	41,5 ± 1,02	7,31 ± 0,01
<i>p</i> -value	0,022	0,17	0,813	0,627
rs1695 гена <i>GSTP1</i>				
AA	3,53 ± 0,19	53,1 ± 1,31	41,1 ± 1,06	7,32 ± 0,01
GA, GG	3,86 ± 0,21	51,0 ± 1,88	41,9 ± 1,09	7,30 ± 0,01
<i>p</i> -value	0,229	0,361	0,597	0,322

Т а б л и ц а 3. Сравнение распределения полиморфных вариантов rs243866 гена *MMP2* и rs17576 гена *MMP9* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группахTable 3. Comparison of the distribution of polymorphic variants rs243866 of the *MMP2* gene and rs17576 of the *MMP9* gene in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in the study groups

Генотип	Группа I, <i>n</i> (%)	Группа II, <i>n</i> (%)	Группа III, <i>n</i> (%)	ОШ ₁ (95 % ДИ)	P ₁	ОШ ₂ (95 % ДИ)	P ₂	ОШ ₃ (95 % ДИ)	P ₃
rs17576 гена <i>MMP9</i>									
AA	16 (72,7)	19 (37,3)	37 (36,6)	4,49 (1,50–13,45)	0,01	4,61 (1,66–12,82)	0,0036	1,02 (0,51–2,06)	1,00
AG	5 (22,7)	23 (45,1)	47 (46,5)	0,36 (0,11–1,12)	0,065	0,34 (0,12–0,99)	0,056	0,94 (0,48–1,56)	0,87
GG	1 (4,5)	9 (17,6)	17 (16,8)	0,22 (0,03–1,87)	0,1	0,24 (0,03–1,87)	0,19	1,06 (0,43–2,57)	0,9
rs243866 гена <i>MMP2</i>									
GG	14 (66,7)	26 (51,0)	55 (54,5)	1,92 (0,66–5,55)	0,30	1,67 (0,62–4,50)	0,34	0,87 (0,44–1,71)	0,73
GA	6 (28,6)	19 (37,2)	42 (41,5)	0,79 (0,27–2,27)	0,65	0,66 (0,25–1,75)	0,39	0,83 (0,42–1,67)	0,61
AA	1 (4,8)	6 (11,8)	4 (4,0)	0,36 (0,04–3,16)	0,31	1,15 (0,12–10,86)	0,90	3,23 (0,87–12,03)	0,08

П р и м е ч а н и е. ОШ₁, P₁ – сравнение групп I и II; ОШ₂, P₂ – сравнение групп I и III; ОШ₃, P₃ – сравнение групп II и III.

Таким образом, анализ полиморфного локуса rs17576 гена *MMP9* показал, что в группе недоношенных с коморбидной патологией значимо чаще по сравнению с группами II и III встречались носители генотипа AA ($p = 0,01$ и $p = 0,0036$ соответственно). При сравнении пациентов из группы II и контрольной группы не было выявлено статистически значимой достоверности.

Значимых различий распределения полиморфных вариантов rs243866 гена *MMP2* между исследуемыми группами не выявлено.

Принимая во внимание выявленную связь полиморфных вариантов rs17576 *MMP9* с риском развития коморбидной патологии у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя, представляется интересным анализ сочетаний генотипов генов *MMP* –2 и –9.

На рис. 4 представлены частоты сочетаний комбинаций rs17576 *MMP9* и rs243866 *MMP2* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя.

В группе I у 50 % недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя было выявлено сочетание генотипов AA/GG (*MMP9/MMP2*). Наличие такого сочетания в группе II обнаружено у 15,7 % детей (ОШ = 5,38; 95 % ДИ 1,74–16,58; $p = 0,0037$), в группе III – у 21,8 % (ОШ = 3,59; 95 % ДИ 1,37–9,38; $p = 0,015$). При сравнении пациентов из группы II и группы контроля не было выявлено статистически значимой разницы. Таким образом, сочетание генотипов AA/GG (*MMP9/MMP2*) является фактором риска развития коморбидной патологии у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя.

Антиоксидантные ферменты, такие как марганцевая супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза π , детоксифицируют супероксид-анион и перекись водорода и составляют основную защиту от активных форм кислорода. Марганцевая супероксиддисмутаза находится в матриксе

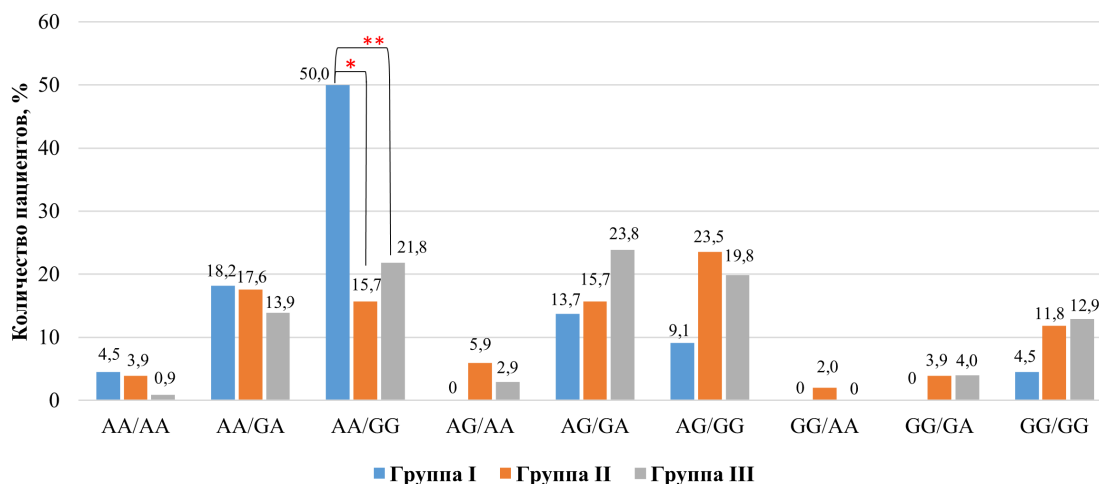


Рис. 4. Встречаемость сочетаний генотипов rs17576 *MMP9* и rs243866 *MMP2* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группах (* – достоверные различия между группами I и II с учетом поправки Бонферрони; ** – достоверные различия между группами I и III с учетом поправки Бонферрони)

Fig. 4. The incidence of combinations of rs17576 *MMP9* and rs243866 *MMP2* genotypes in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in three study groups (* – significant differences between groups I and II taking into account the Bonferroni correction; ** – significant differences between groups I and III taking into account the Bonferroni correction)

митохондрий, нарушение его ферментативной активности приводит к усилению окислительного стресса [18]. Кодирован этот фермент геном *SOD2*, расположенным в области q25 6-й хромосомы. Наиболее изученным полиморфизмом этого гена является rs4880. Этот полиморфизм представляет собой однонуклеотидную замену во 2-м экзоне 47 T>C, что приводит к замене валина на аланин в кодоне 16 (Val16Ala). В результате данной замены происходят конформационные изменения, которые влияют на созревание белка и транслокацию в митохондриальный матрикс. В результате исследований было выявлено, что вариант TT (Val) на 30–40 % снижает активность фермента, что приводит к его менее эффективному посттранскрипционному транспорту в митохондрии и снижению потенциала нейтрализации супероксидных анионов [19, 20]. Фермент глутатион-S-трансфераза π кодируется геном *GSTP1*, расположенным в локусе 11q13.2. По сравнению с другими глутатион-S-трансферазами он высоко экспрессируется в дыхательных тканях, включая альвеолы, альвеолярные макрофаги, а также бронхиолы [21]. Однонуклеотидный полиморфизм rs1695 находится в 5-м экзоне этого гена и представляет собой замену 313A>G, что приводит к изменению последовательности кодируемого белка: изолейцин меняется на валин (Ile105Val). Замена происходит очень близко к активному центру белка, соответственно, значительно влияет на его каталитическую активность. При наличии хотя бы одного аллеля G наблюдается снижение активности глутатион-S-трансферазы π [21, 22]. Согласно литературным данным полиморфные варианты rs4880 гена *SOD2* и rs1695 гена *GSTP1* ассоциированы с различными заболеваниями и патологическими состояниями новорожденных и детей [22–26]. Выявленная в нашем исследовании связь генетического полиморфизма *SOD2* с концентрацией лактата, возможно, связана с участием этого фермента в метаболизме и транспорте данного субстрата.

ММП – это семейство цинк-зависимых эндопротеаз, функция которых связана с ремоделированием тканей и деградацией белков межклеточного матрикса. ММП стимулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток и могут играть роль в клеточном апоптозе, ангиогенезе, восстановлении тканей и иммунном ответе [27, 28]. ММП также считаются медиаторами воспалительных процессов, взаимодействуя со специфическими внеклеточными мишенями, такими как рецепторы, цитокины, факторы роста и молекулы адгезии [27, 29]. Было высказано предположение, что регуляторная функция ММП играет важную роль в патогенезе ретикулярных сосудистых заболеваний [30]. S. Patnaik с соавт. установили, что у недоношенных детей с РН была повышена активность ММП9 в стекловидном теле и слезной жидкости, что коррелировало с тяжестью заболевания [31]. Результаты другого исследования, полученные на моделях ретино-

патии, вызванной кислородом, как у мышей, так и у крыс, позволяют предположить, что ММП2 играет доминирующую роль в ретинальном ангиогенезе и что ингибирование ММП2 может быть использовано в качестве терапии при заболеваниях, характеризующихся ретинальной неоваскуляризацией [32]. В органогенезе лёгких ММП участвуют от развития зачатка лёгкого до альвеоляризации [29, 33]. Экспрессия ММП2 в лёгких повышается на ранних стадиях развития плода и снижается к завершению развития лёгких [33]. У недоношенных детей сочетание более высокой концентрации ММП2 в течение первых 3 дней жизни и более низкой концентрации сурфактанта приводит к недостаточной защите от окислительного повреждения, вызванного ИВЛ, и обуславливает риск развития БЛД [34]. В свою очередь, ММП9 экспрессируется в эпителии лёгкого и эндотелии лёгочных сосудов на всех гестационных сроках [33]. Повышенное соотношение ММП9 : ТИМП1 в эндотрахеальных аспиратах у пациентов с БЛД коррелирует с неблагоприятным прогнозом для пациентов [35]. Также показано, что повышенная экспрессия ММП9 связана с некоторыми проблемами при церебральной ишемии, включая повреждение нейронов, апоптоз и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к отеку мозга и геморрагической трансформации [36].

Таким образом, изменения концентрации и активности ММП2 и ММП9 могут наблюдаться как в ходе нормальных биологических процессов, так и при различных патологических состояниях и во многом определяются изменчивостью генов, кодирующих соответствующие ММП [27, 28]. Известно несколько функциональных полиморфизмов, влияющих на экспрессию гена *MMP2*, наиболее значимыми из них являются замена гуанина на аденин в позиции –1 575 в промоторной области (rs243866) и замена цитозина на тимин в положении –735 в 5'-некодирующем регионе гена (rs2285053). Для локуса rs243866 доказано, что экспрессия белка ММП2 выше у носителей генотипа GG относительно тех, кто является носителями генотипов GA или AA [37]. Полиморфный локус rs17576 (2660A>G) гена *MMP9* приводит к аминокислотной замене глутамина на аргинин в 279-м аминокислотном положении, вызывая изменения в структуре и функции белка ММП9, что способствует связыванию металлопротеиназы с субстратом [38].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о влиянии комбинации генотипа AA rs17576 гена *MMP9* и генотипа GG rs243866 гена *MMP2*, определяющего повышенную активность белка, на риск развития коморбидной патологии, связанной с нарушениями васкуляризации, у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя.

Выводы

1. Наличие аллеля T (генотипы СТ и ТТ) rs4880 гена *SOD2* ассоциировано с повышенной концентрацией лактата в крови недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя ($p = 0,022$). Не установлено влияния генетического полиморфизма ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы π на риск развития коморбидных заболеваний у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя.

2. Генотип AA rs17576 гена *MMP9* является маркером повышенного риска коморбидности: частота встречаемости в группе I – 72,7 %, в группе II – 37,3 % (ОШ = 4,49; $p = 0,01$) и в группе контроля – 36,6 % (ОШ = 4,61; $p = 0,0036$). При сравнении пациентов из группы II и группы контроля не было выявлено статистически значимой разницы.

3. Не выявлено значимых различий распределения полиморфных вариантов rs243866 гена *MMP2* между исследуемыми группами.

4. Сочетание генотипов AA/GG (*MMP9/MMP2*) в группе I выявлено у 50 % детей, в группе II – у 15,7 % детей (ОШ = 5,38; $p = 0,0037$) и в группе контроля – у 21,8 % (ОШ = 3,59; $p = 0,015$). Полученные результаты указывают на роль ремоделирования внеклеточного матрикса в патогенезе развития коморбидных заболеваний (БЛД, и/или РН, и/или ПВЛ) у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Preterm birth // World Health Organization. – Geneva, 2023. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (date of access: 10.12.2025).
2. Заболеваемость новорожденных – достижения и нерешенные проблемы / П. Л. Мосько, Г. А. Шишко, Т. В. Калинина, М. В. Артюшевская // От истоков к достижениям XXI века: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию БелМАПО, Минск, 7–8 окт. 2021 г. / Бел. мед. акад. последипломн. образования; редкол.: А. Н. Чуканов [и др.]. – Мн., 2021. – С. 474–478.
3. Redefining Neurodevelopmental Impairment: Perspectives of Very Preterm Birth Stakeholders / A. Synnes, A. Chera, L. L. Richter [et al.] // *Children*. – 2023. – Vol. 10, N 5. – Art. 880. <https://doi.org/10.3390/children10050880>
4. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention / L.-W. Wang, Y.-Ch. Lin, Sh.-T. Wang, Ch.-Ch. Huang // *Neonatology*. – 2018. – Vol. 114, N 1. – P. 17–24. <https://doi.org/10.1159/000487505>
5. Risk factors for retinopathy of prematurity among preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / H. Zhang, Y. Jiang, X. Zhang [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2025. – Vol. 38, N 1. – Art. 2497058. <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2497058>
6. Factors associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / A. Yazici, M. Buyuktiryaki, G. K. Simsek [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2022. – Vol. 26, N 5. – P. 1579–1585. https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28224
7. Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence / T. Abiramalatha, T. Bandyopadhyay, V. V. Ramaswamy [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2021. – Vol. 124. – P. 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.08.003>
8. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period / I. Torres-Cuevas, A. Parra-Llorca, A. Sánchez-Illana [et al.] // *Redox Biology*. – 2017. – Vol. 12. – P. 674–681. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011>
9. Reactive oxygen species – sources, functions, oxidative damage / K. Jakubczyk, K. Dec, J. Kałduńska [et al.] // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2020. – Vol. 48, N 284. – P. 124–127.
10. Oxygen in the neonatal period: Oxidative stress, oxygen load and epigenetic changes / Sh. Lorente-Pozo, A. Parra-Llorca, I. Lara-Cantón [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2020. – Vol. 25, N 2. – Art. 101090. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101090>
11. Lembo, C. Oxidative stress in preterm newborns / C. Lembo, G. Buonocore, S. Perrone // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, N 11. – Art. 1672. <https://doi.org/10.3390/antiox10111672>
12. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases / A. Stark, Ch. Dammann, H. C. Nielsen, M. V. Volpe // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – Art. 125. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00125>
13. Biomarkers in retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis / M. Almutairi, K. Chechalk, E. Deane [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2024. – Vol. 12. – Art. 1371776. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1371776>
14. Полиморфизмы генов *MMP2* и *MMP9* у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств / О. М. Малышева, Е. П. Михаленко, М. В. Артюшевская [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика: сб. науч. тр. / Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси. – Мн., 2020. – Т. 28. – С. 69–79.
15. Генетический полиморфизм компонентов системы ангиогенеза и тканевого ремоделирования у недоношенных новорожденных с осложнениями неонатального периода / О. М. Малышева, Е. П. Михаленко, Ю. В. Полюхович [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика: сб. науч. тр. / Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси. – Мн., 2023. – Т. 35. – С. 110–122.
16. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии: пер. с англ. / С. Х. Абман, Д. А. Уитсетт, А. Х. Джоуб [и др.]; под ред. Э. Банкалари. – М.: Логосфера, 2015. – 648 с.
17. Дементьева, И. И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии / И. И. Дементьева. – М.: Рос. науч. центр хирургии РАМН, 2005. – 85 с.
18. Manganese superoxide dismutase (SOD2): is there a center in the universe of mitochondrial redox signaling? / X. Zou, B. A. Ratti, J. G. O'Brien [et al.] // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. – 2017. – Vol. 49, N 4. – P. 325–333. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9718-8>
19. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability / A. Sutton, A. Imbert, A. Igoudjil [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2005. – Vol. 15, N 5. – P. 311–319. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
20. Gupta, S. V. Mitochondrial superoxide dismutase Sod2 suppresses nuclear genome instability during oxidative stress / S. V. Gupta, L. Campos, K. H. Schmidt // *Genetics*. – 2023. – Vol. 225, N 2. – Art. iyad147. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad147>
21. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer / N. Sun, X. Sun, B. Chen [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2010. – Vol. 65, N 3. – P. 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1046-1>
22. Dai, X. Glutathione S-Transferase Gene Associations and Gene-Environment Interactions for Asthma / X. Dai, D. S. Bui, C. Lodge // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2021. – Vol. 21, N 5. – Art. 31. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01005-y>
23. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants / Ch. Poggi, B. Giusti, A. Vestri [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol. 25, Suppl. 4. – P. 131–134. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.714976>

24. GSTP1 and CYP2B6 Genetic Polymorphisms and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates / S. Zachaki, A. Daraki, E. Polycarpou [et al.] // *American Journal of Perinatology*. – 2017. – Vol. 34, N 8. – P. 729–734. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597994>
25. Genetic Variability in Oxidative Stress, Inflammatory, and Neurodevelopmental Pathways: Impact on the Susceptibility and Course of Spinal Muscular Atrophy / M. Barbo, B. Koritnik, L. Leonardis [et al.] // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2024. – Vol. 44, N 1. – Art. 71. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01508-y>
26. Correlation of GSTP1 rs1695 and CAT rs769217 with elevated AST induced by valproate sodium in Chinese children with epilepsy / L. Wang, H. Li, G. Zeng [et al.] // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – Vol. 34, N 5. – P. 1759–1766.
27. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R. A. Khalil // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – Vol. 147. – P. 1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
28. Wang X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil // *Advances in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 81. – P. 241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
29. Hendrix, A. Y. The Role of Matrix Metalloproteinases in Development, Repair, and Destruction of the Lungs / A. Y. Hendrix, F. Kheradmand // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – Vol. 148. – P. 1–29. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.004>
30. Singh M. Metalloproteinases as mediators of inflammation and the eyes: molecular genetic underpinnings governing ocular pathophysiology / M. Singh, S. C. Tyagi // *International Journal of Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 10, N 8. – P. 1308–1318. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.08.20>
31. An interplay of microglia and matrix metalloproteinase MMP9 under hypoxic stress regulates the opticin expression in retina / S. Patnaik, M. Rai, S. Jalali [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 7444. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86302-2>
32. Pharmacologic and Genetic Manipulation of MMP-2 and -9 Affects Retinal Neovascularization in Rodent Models of OIR / J. M. Barnett, G. W. McCollum, J. A. Fowler [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2007. – Vol. 48, N 2. – P. 907–915. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0082>
33. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases during normal human pulmonary development / K. Masumoto, J. D. De Rooij, S. Suita [et al.] // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 47, N 4. – P. 410–419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02228.x>
34. Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia / C. Danan, P.-H. Jarreau, M.-L. Franco [et al.] // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2002. – Vol. 283, N 5. – P. L1086–L1093. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00066.2002>
35. Low Levels of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases with a High Matrix Metalloproteinase-9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Are Present in Tracheal Aspirate Fluids of Infants Who Develop Chronic Lung Disease / I. I. Ekekezie, D. W. Thibeault, S. D. Simon [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113, N 6. – P. 1709–1714. <https://doi.org/10.1542/peds.113.6.1709>
36. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke / J. Kurzepa, J. Kurzepa, P. Golab [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2014. – Vol. 124, N 10. – P. 707–716. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.872102>
37. The MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer / M. Radunovic, N. Nikolic, S. Milenkovic [et al.] // *Journal of BUON*. – 2016. – Vol. 21, N 3. – P. 597–602.
38. Extracellular matrix remodeling genes polymorphisms and risk of chronic bronchitis and recurrent pneumonia in children / G. F. Korytina, L. Z. Akhmadishina, E. V. Viktorova [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 58, N 7. – P. 467–474. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.24>

References

1. Preterm birth. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (accessed 10.12.2025).
2. Mos'ko P. L., Shishko G. A., Kalinina T. V., Artyushevskaya M. V. Neonatal morbidity: achievements and unresolved issues. *Ot istokov k dostizheniyam XXI veka: sbornik nauchnykh trudov nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 90-letiyu BelMAPO, Minsk, 7–8 oktyabrya 2021 goda* [From the origins to the achievements of the 21st century: a collection of scientific papers from the scientific and practical conference with international participation dedicated to the 90th anniversary of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, October 7–8, 2021]. Minsk, 2021, pp. 474–478 (in Russian).
3. Synnes A., Chera A., Richter L. L., Bone J. N., Bourque C. J., Zhang-Jiang S., Pearce R., Janvier A., Luu T. M. Redefining Neurodevelopmental Impairment: Perspectives of Very Preterm Birth Stakeholders. *Children*, 2023, vol. 10, no. 5, art. 880. <https://doi.org/10.3390/children10050880>
4. Wang L.-W., Lin Y.-Ch., Wang Sh.-T., Huang Ch.-Ch. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. *Neonatology*, 2018, vol. 114, no. 1, pp. 17–24. <https://doi.org/10.1159/000487505>
5. Zhang H., Jiang Y., Zhang X., Su L., Yu Y., Li L., Liu D. Risk factors for retinopathy of prematurity among preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2025, vol. 38, no. 1, art. 2497058. <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2497058>

6. Yazici A., Buyuktiryaki M., Simsek G. K., Kutman H. G. K., Canpolat F. E. Factors associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022, vol. 26, no. 5, pp. 1579–1585. https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28224
7. Abiramalatha T., Bandyopadhyay T., Ramaswamy V. V., Shaik N. B., Thanigainathan S., Pullattayil A. K., Amboiram P. Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence. *Pediatric Neurology*, 2021, vol. 124, pp. 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.08.003>
8. Torres-Cuevas I., Parra-Llorca A., Sánchez-Illana A., Nuñez-Ramiro A., Kuligowski J., Cháfer-Pericás C., Cernada M., Escobar J., Vento M. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biology*, 2017, vol. 12, pp. 674–681. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011>
9. Jakubczyk K., Dec K., Kałduńska J., Kawczuga D., Kochman J., Janda K. Reactive oxygen species – sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2020, vol. 48, no. 284, pp. 124–127.
10. Lorente-Pozo S., Parra-Llorca A., Lara-Cantón I., Solaz A., García-Jiménez J. L., Pallardó F. V., Vento M. Oxygen in the neonatal period: Oxidative stress, oxygen load and epigenetic changes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2020, vol. 25, no. 2, art. 101090. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101090>
11. Lembo C., Buonocore G., Perrone S. Oxidative Stress in Preterm. *Newborns*, 2021, vol. 10, no. 11, art. 1672. <https://doi.org/10.3390/antiox10111672>
12. Stark A., Dammann C., Nielsen H. C., Volpe M. V. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases. *Frontiers in Pediatrics*, 2018, vol. 6, art. 125. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00125>
13. Almutairi M., Chechalk K., Deane E., Fox R., Janes A., Maguire-Henry T. [et al.]. Biomarkers in retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 2024, vol. 12, art. 1371776. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1371776>
14. Malysheva O. M., Mikhalenko E. P., Artyushevskaya M. V., Sukhareva A. P., Gomolko K. A., Kil'chevskii A. V., Shishko G. A. Polymorphisms of *MMP2* and *MMP9* genes in premature newborns with respiratory distress syndrome. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika: sbornik nauchnykh trudov* [Molecular and applied genetics: collection of scientific papers]. Minsk, 2020, vol. 28, pp. 69–79 (in Russian).
15. Malysheva O. M., Mikhalenko E. P., Polyukhovich Yu. V., Kuz'minova E. I., Sukhareva A. P., Artyushevskaya M. V., Gomolko K. A., Kil'chevskii A. V. Genetic polymorphism of angiogenesis and tissue remodeling system components in premature newborns with neonatal complication. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika: sbornik nauchnykh trudov* [Molecular and applied genetics: collection of scientific papers]. Minsk, 2023, vol. 35, pp. 110–122 (in Russian).
16. Abman S. H., Anderson P. J., Aschner J. L., Baker Ch., Balasubramaniam V., Bancalari E. [et al.]. *The Newborn Lung. Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2008. 487 p.
17. Dement'eva I. I. *Laboratory diagnostics and clinical assessment of homeostasis disorders in critically ill patients*. Moscow, Russian Scientific Center of Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, 2005. 85 p. (in Russian).
18. Zou X., Ratti B. A., O'Brien J. G., Lautenschlager S. O., Gius D. R., Bonini M. G., Zhu Y. Manganese superoxide dismutase (SOD2): is there a center in the universe of mitochondrial redox signaling? *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2017, vol. 49, no. 4, pp. 325–333. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9718-8>
19. Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., Descatoire V., Cazanave S., Pessayre D., Degoul F. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 311–319. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
20. Gupta S. V., Campos L., Schmidt K. H. Mitochondrial superoxide dismutase Sod2 suppresses nuclear genome instability during oxidative stress. *Genetics*, 2023, vol. 225, no. 2, art. iyad147. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad147>
21. Sun N., Sun X., Chen B., Cheng H., Feng J., Cheng L., Lu Z. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2010, vol. 65, no. 3, pp. 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1046-1>
22. Dai X., Bui D. S., Lodge C. Glutathione S-Transferase Gene Associations and Gene-Environment Interactions for Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2021, vol. 21, no. 5, art. 31. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01005-y>
23. Poggi Ch., Giusti B., Vestri A., Pasquini E., Abbate R., Dani C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012, vol. 25, suppl. 4, pp. 131–134. doi:10.3109/14767058.2012.714976
24. Zachaki S., Daraki A., Polycarpou E., Stavropoulou Ch., Manola K. N., Gavriili S. GSTP1 and CYP2B6 Genetic Polymorphisms and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates. *American Journal of Perinatology*, 2017, vol. 34, no. 8, pp. 729–734. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597994>
25. Barbo M., Koritnik B., Leonardis L., Blagus T., Dolžan V., Ravnik-Glavač M. Genetic Variability in Oxidative Stress, Inflammatory, and Neurodevelopmental Pathways: Impact on the Susceptibility and Course of Spinal Muscular Atrophy. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2024, vol. 44, no. 1, art. 71. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01508-y>
26. Wang L., Li H., Zeng G., Shi L., Zhu M., Luo J., Zhang Z. Correlation of GSTP1 rs1695 and CAT rs769217 with elevated AST induced by valproate sodium in Chinese children with epilepsy. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, vol. 34, no. 5, pp. 1759–1766.
27. Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017, vol. 147, pp. 1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
28. Wang X., Khalil R. A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*, 2018, vol. 81, pp. 241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>

29. Hendrix A. Y., Kheradmand F. The Role of Matrix Metalloproteinases in Development, Repair, and Destruction of the Lungs. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017, vol. 148, pp. 1–29. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.004>

30. Singh M., Tyagi S. C. Metalloproteinases as mediators of inflammation and the eyes: molecular genetic underpinnings governing ocular pathophysiology. *International Journal of Ophthalmology*, 2017, vol. 10, no. 8, pp. 1308–1318. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.08.20>

31. Patnaik S., Rai M., Jalali S., Agarwal K., Badakere A., Puppala L., Vishwakarma S. [et al.]. An interplay of microglia and matrix metalloproteinase MMP9 under hypoxic stress regulates the optic expression in retina. *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, no. 1, art. 7444. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86302-2>

32. Barnett J. M., McCollum G. W., Fowler J. A., Duan J. J.-W., Kay J. D., Liu R.-Q., Bingaman D. P., Penn J. S. Pharmacologic and Genetic Manipulation of MMP-2 and -9 Affects Retinal Neovascularization in Rodent Models of OIR. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2007, vol. 48, no. 2, pp. 907–915. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0082>

33. Masumoto K., De Rooij J. D., Suita S., Rottier R., Tibboel D., De Krijger R. R. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases during normal human pulmonary development. *Histopathology*, 2005, vol. 47, no. 4, pp. 410–419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02228.x>

34. Danan C., Jarreau P.-H., Franco M.-L., Dassieu G., Grillon Ch., Alsamad I. A., Lafuma Ch., Harf A., Delacourt Ch. Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2002, vol. 283, no. 5, pp. L1086–L1093. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00066.2002>

35. Ekekezie I. I., Thibeault D. W., Simon S. D., Norberg M., Merrill J. D., Ballard R. A., Ballard Ph. L., Truog W. E. Low Levels of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases with a High Matrix Metalloproteinase-9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Are Present in Tracheal Aspirate Fluids of Infants Who Develop Chronic Lung Disease. *Pediatrics*, 2004, vol. 113, no. 6, pp. 1709–1714. <https://doi.org/10.1542/peds.113.6.1709>

36. Kurzepa J., Kurzepa J., Golab P., Czerska S., Bielewicz J. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*, 2014, vol. 124, no. 10, pp. 707–716. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.872102>

37. Radunovic M., Nikolic N., Milenkovic S., Tomanovic N., Boricic I., Dimitrijevic M., Novakovic I., Basta-Jovanovic G. The MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer. *Journal of BUON*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 597–602.

38. Korytina G. F., Akhmadishina L. Z., Viktorova E. V., Tselousova O. S., Danilko K. V., Kochetova O. V., Viktorova T. V. Extracellular matrix remodeling genes polymorphisms and risk of chronic bronchitis and recurrent pneumonia in children. *Journal of Human Genetics*, 2013, vol. 58, no. 7, pp. 467–474. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.24>

Информация об авторах

Михаленко Елена Петровна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: E.Michalenko@igc.by. <https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

Сухарева Анастасия Павловна – врач-неонатолог, заведующий отделением. Клинический родильный дом Минской области (ул. Ф. Скорины, 16, 220076, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nstbor@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0003-4103-7678>

Артюшевская Марина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 6579542@bk.ru. <https://orcid.org/0009-0007-5580-729X>

Кильчевский Александр Владимирович – академик, д-р биол. наук, профессор, науч. руководитель лаборатории. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Kilchev@presidium.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0002-0175-9786>

Information about the authors

Alena P. Michalenska – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: E.Michalenko@igc.by. <https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

Anastasiya P. Sukharava – Neonatologist, Head of the Department. Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region (16, F. Skoriny Str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nstbor@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0003-4103-7678>

Maryna V. Artsiusheuskaya – Ph. D. (Med.), Assistant of the Department. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of BSMU (3/3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 6579542@bk.ru. <https://orcid.org/0009-0007-5580-729X>

Aleksandr V. Kilchevsky – Academician, D. Sc. (Biol.), Professor, Scientific Director of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Kilchev@presidium.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0002-0175-9786>