

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT ELISA ĐỂ XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ MMP-2 TRONG HUYẾT TƯƠNG THAI PHỤ TIỀN SẢN GIẬT

Nguyễn Khánh Linh

Trường Đại học Y Khoa Vinh

Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật ELISA xác định nồng độ MMP-2 trong huyết tương thai phụ bình thường và thai phụ tiền sản giật; đánh giá sự thay đổi nồng độ MMP-2 huyết tương thai phụ tiền sản giật theo từng quý thai kỳ. Nghiên cứu thực hiện trên hai nhóm thai phụ, gồm 120 thai phụ bình thường và 120 thai phụ tiền sản giật, mẫu bệnh phẩm là mẫu huyết tương của các thai phụ thu thập tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Nghiên cứu sử dụng huyết tương pha loãng 1/100 định lượng nồng độ MMP-2 cho thấy nồng độ MMP-2 trung bình trong huyết tương ở thai phụ tiền sản giật là $486,19 \pm 280,15$ ng/ml, lớn hơn thai phụ bình thường là $314,67 \pm 180,44$ ng/ml, với $p < 0,001$. Ở quý II thai kỳ, nồng độ MMP-2 huyết tương có khả năng dự báo tiền sản giật với $AUC = 0,81$; tại ngưỡng xét nghiệm 261,25 ng/ml cho độ nhạy 92,9% và độ đặc hiệu 66,7%. Ở quý III thai kỳ, nồng độ MMP-2 $\geq 591,25$ ng/ml cho độ nhạy, độ đặc hiệu chẩn đoán TSG là 29,2% và 94,8%.

Từ khóa: tiền sản giật, matrix metalloproteinase (MMP), MMP-2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật (TSG) là một trong số những nguyên nhân dẫn đến biến chứng nặng cho mẹ như: sản giật, rau bong non, rối loạn đông máu, suy gan, suy thận, chảy máu, phù phổi cấp. Hàng năm, trên thế giới có khoảng 10 triệu phụ nữ mắc TSG, chiếm từ 3% đến 8% tổng số ca mang thai [1]. Tại Việt Nam, ở Huế, tỷ lệ mắc TSG ở khoảng 3,1%-4,1% hay ở Hồ Chí Minh là 4,25% và được dự kiến sẽ tiếp tục tăng lên trong thời gian tới [2]. Đối với thai nhi, TSG có thể gây ra những hậu quả nghiêm trọng như thai chậm phát triển, suy thai; thậm chí có thể gây chết thai. Vì vậy, việc phát hiện sớm TSG là một trong những mục tiêu quan trọng trong sản khoa để theo dõi và điều trị. Tuy nhiên, hiện nay việc chẩn đoán TSG không phải luôn dễ dàng, đòi hỏi phải dựa vào nhiều yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng. Để chẩn đoán TSG, cần phải có tăng huyết áp và protein niệu. Đôi khi xảy ra những khó khăn trong việc phân biệt và chẩn đoán là tăng huyết áp thai kỳ mới khởi phát ở tuổi thai > 20 tuần không kèm theo protein niệu (PIH-Pregnancy Induced

Hypertension), hay TSG ở một số trường hợp thai phụ cụ thể [3]. Cho nên, nhu cầu đặt ra cần có một công cụ nhanh và chính xác để hỗ trợ chẩn đoán sớm tiền sản giật là thực sự cần thiết, giúp việc điều trị lâm sàng hiệu quả hơn, cải thiện sức khỏe của người mẹ và thai nhi.

Matrix metalloproteinase (MMP) là một họ enzym thuộc kẽm, có vai trò quan trọng trong quá trình tái cấu trúc chất nền ngoại bào. Trong thai kỳ bình thường, MMP có vai trò tái cấu trúc nội mạc tử cung và mạch máu, giúp cho sự xâm nhập của các tế bào gai rau vào sâu lớp nội mạc và lớp cơ tử cung. MMP-2 (gelatinase A) là một trong những enzym quan trọng của họ MMP. Với cấu trúc đặc biệt ở miền xúc tác, MMP-2 được tiết từ nhau thai có thể phân giải collagen ở màng nền mạch máu, đóng vai trò chủ yếu trong tái tạo mạch máu và tạo mạch ở 3 tháng đầu thai kỳ [4]. Những biến đổi trong nồng độ của MMP-2 có thể dẫn đến bất thường nhau thai, góp phần vào cơ chế bệnh sinh của TSG. Giảm biểu hiện MMP-2 tại nhau thai có thể dẫn đến giảm quá trình luân chuyển collagen loại I và IV, từ đó ảnh hưởng đến tái cấu trúc chất nền ngoại bào tử cung và

động mạch xoắn tử cung. Các yếu tố hoạt tính tế bào khác nhau được giải phóng gây ra sự lắng đọng quá mức collagen, ngăn chặn sự xâm lấn của nguyên bào nuôi vào các động mạch xoắn, mất cân bằng tạo mạch, giảm áp lực tưới máu tử cung và rối loạn lưu lượng máu đến cả nhau thai và thai nhi. Tuy nhiên, khi khảo sát nồng độ MMP-2 trong huyết tương của các thai phụ TSG, nhiều báo cáo nhận thấy có sự gia tăng nồng độ MMP-2 trong huyết tương. Sự tăng MMP-2 trong huyết tương là do MMP-2 được kích thích sản xuất bởi yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) mà không làm tăng các chất ức chế nội sinh của MMP (hay còn gọi là TIMP) [4]. Ngoài ra, các tế bào nội mô, tế bào cơ trơn mạch máu, các tế bào viêm như đại thực bào cũng tiết ra MMP-2 nên làm giảm sản xuất MMP-2 ở nhau thai, gây tăng MMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật. Do đó, MMP-2 đóng vai trò quan trọng trong thai kỳ bình thường cũng như trong bệnh sinh TSG và có thể trở thành một dấu ấn sinh học tiềm năng để đánh giá nguy cơ mắc TSG sớm, giúp sàng lọc và chẩn đoán TSG ở giai đoạn sớm của thai kỳ. Chính vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu *“Đánh giá sự thay đổi nồng độ MMP-2 trong huyết tương thai phụ tiền sản giật theo từng quý của thai kỳ”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 240 thai phụ, bao gồm 120 thai phụ bình thường (nhóm chứng) và 120 thai phụ TSG (nhóm bệnh).

- *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

+ Nhóm thai phụ TSG: là các thai phụ mang thai sau tuần thứ 20 của thai kỳ, được chẩn đoán xác định TSG theo tiêu chuẩn chẩn đoán của *“Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản”* của Bộ Y tế năm 2016 [3].

+ Nhóm thai phụ bình thường: là những thai phụ không có tiền sử mắc TSG và không có các

triệu chứng TSG (huyết áp bình thường, không có protein niệu), hay các bệnh lý khác trong suốt quá trình mang thai.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:* thai phụ có tiền sử thai chết lưu, sảy thai liên tiếp, đa thai, đa ối, thai dị dạng, thai phụ mắc các bệnh lý kèm theo như tim mạch và ung thư, tình trạng viêm cấp và viêm mạn tại thời điểm lấy mẫu.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 06/2023 đến tháng 10/2024 .

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Sinh lý bệnh – Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Cỡ mẫu và chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ, thuận tiện. Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 120 mẫu huyết tương thai phụ bình thường và 120 mẫu huyết tương thai phụ TSG. Các thai phụ được theo dõi đến khi đẻ.

3. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Chất liệu, hóa chất và trang thiết bị

Tiến hành lấy 2-5ml máu tĩnh mạch thai phụ vào ống chống đông bằng EDTA, thông tin về lâm sàng và cận lâm sàng được thu thập từ bệnh án lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu. Trong vòng 24h sau khi lấy mẫu, ly tâm mẫu máu 4000 vòng/phút trong 5 phút rồi tách huyết tương vào ống eppendorf và bảo quản mẫu ở nhiệt độ - 80°C cho tới khi tiến hành định lượng.

Hóa chất: sử dụng bộ kit Human Total MMP-2 Sandwich ELISA Kit KE00077 của hãng Proteintech.

Trang thiết bị: Máy ly tâm thường (Eppendorf Centrifuge 5804), máy đo độ hấp thụ quang (Biotek ELx808 Absorbance Plate Reader), máy ủ lắc vi tấm (ELMI DTS-4 Microplate Thermostatic Shaker), máy rửa tự động (Biotek 50TS Microplate Washer), máy tính thống kê có phần mềm phân tích dữ liệu ELISA: GEN-5 (3.05).

Kỹ thuật ELISA định lượng MMP-2

* Nguyên lý: Định lượng MMP-2 bằng kỹ thuật ELISA dựa trên nguyên lý ELISA sandwich. ELISA sandwich là kỹ thuật định lượng kháng nguyên giữa hai lớp kháng thể. Các kháng nguyên được định lượng phải chứa ít nhất hai epitope kháng nguyên có khả năng liên kết với kháng thể, ít nhất là với hai kháng thể hoạt động trong kỹ thuật ELISA sandwich.

* Xây dựng đường chuẩn và xác định độ pha loãng mẫu

- Chất chuẩn được pha loãng nối tiếp theo tỷ lệ 1:2 thành 6 nồng độ khác nhau, sử dụng 5 nồng độ (bao gồm các nồng độ 20 ng/ml; 10 ng/ml; 5 ng/ml; 1,25 ng/ml và 0,625 ng/ml) để xây dựng đường cong 4 tham số theo khuyến nghị của bộ kit. Chúng tôi đã dựng được đường chuẩn là một đường cong 4 tham số với $R^2 = 0,999$, đảm bảo độ chính xác để xác định nồng độ MMP-2 trong các mẫu.

- Theo khuyến nghị của bộ kit pha loãng mẫu huyết tương 50 lần. Tuy nhiên, chúng tôi đã tính toán dựa trên nồng độ MMP-2 trong các nghiên cứu trên thế giới kết hợp với chạy thử các mẫu huyết tương thai phụ tại Việt Nam, chúng tôi quyết định pha loãng mẫu 100 lần.

Định lượng nồng độ MMP-2 trong huyết tương thai phụ TSG

Đọc kết quả: nồng độ các mẫu được xác định thông qua sử dụng đường chuẩn đã dựng.

Lưu ý: lỗi lấy mẫu có thể gặp như vỡ hồng cầu, huyết thanh đục. Các mẫu không đủ tiêu chuẩn đều bị loại bỏ và được lấy lại đảm bảo tiêu chuẩn.

4. Phương pháp phân tích, xử lý số liệu

Phân tích số liệu sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả các biến định tính bằng tần suất, tỷ lệ phần trăm; mô tả biến định lượng bằng trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh trung bình hai biến định lượng phân bố theo quy luật chuẩn bằng kiểm định T- test. So sánh các tỷ lệ bằng kiểm định khi bình phương hoặc kiểm định Fisher's Exact.

5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là một phần của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội "Đánh giá biểu hiện gen của các enzyme tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với tiền sản giật ở các thai phụ tại Hà Nội". Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của bệnh viện Phụ sản Hà Nội chấp thuận thông qua (số 734 CN/BVPS - TTĐT CĐT).

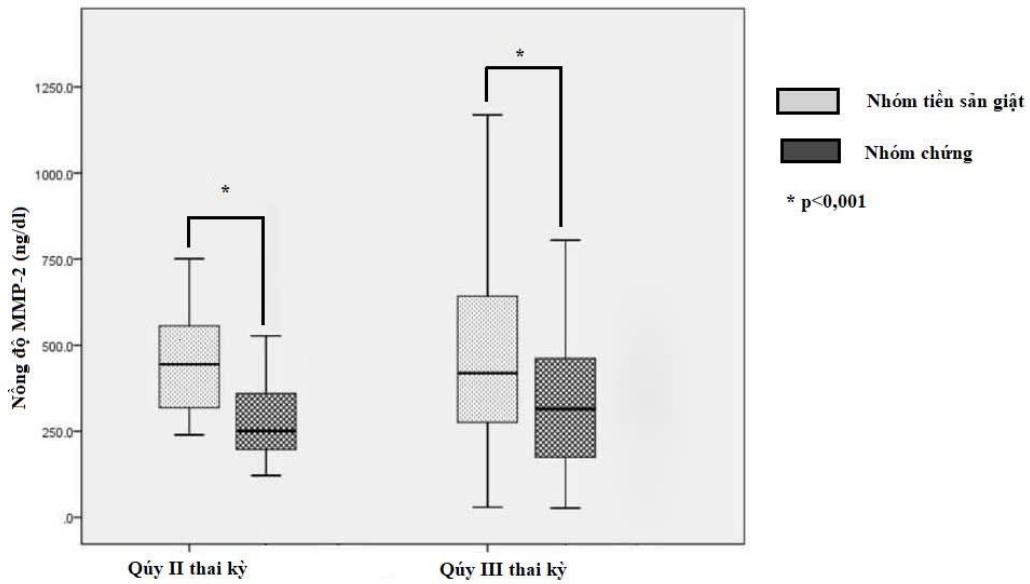
II. KẾT QUẢ

Bảng 1. Nồng độ MMP-2 ở hai nhóm thai phụ

MMP-2	Nhóm	Thai phụ bình thường (n = 120)	Thai phụ TSG (n = 120)	p
Trung bình (ng/ml)		314,29 ± 180,44	486,19 ± 280,15	< 0,001
Trung vị (ng/ml)		270,55	418,7	
Khoảng tứ phân vị		(178,3 - 270,55)	(278,7 - 641,18)	
Giá trị lớn nhất (ng/ml)		804,7	1306,6	
Giá trị nhỏ nhất (ng/ml)		26,6	29,2	

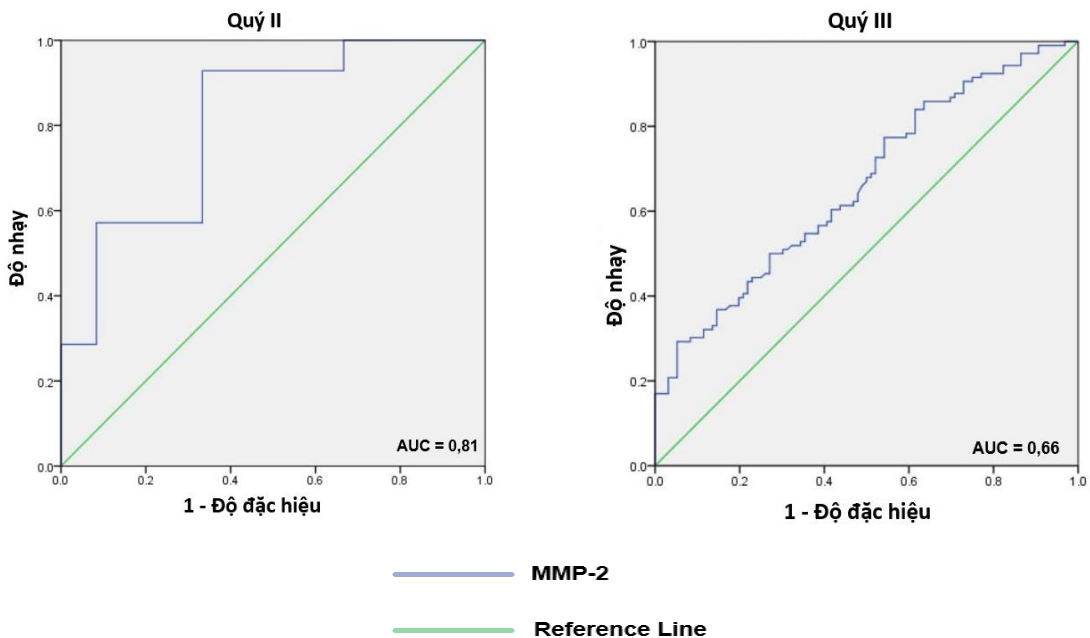
(a) Kiểm định Mann-Whitney

Nồng độ MMP-2 của các thai phụ trong nghiên cứu không phân bố theo quy luật chuẩn. Do vậy, so sánh giá trị trung vị nồng độ MMP-2 trong huyết tương hai nhóm thai phụ thấy nồng độ MMP-2 huyết tương thai phụ TSG cao hơn gấp 1,5 lần so với thai phụ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 1. Nồng độ MMP-2 theo quý thai kỳ

Ở cả hai quý của thai kỳ, nồng độ MMP-2 ở nhóm thai phụ tiền sản giật lớn hơn nhóm thai phụ bình thường, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nồng độ MMP-2 ở nhóm thai phụ tiền sản giật và nhóm thai phụ bình thường ở quý II của thai kỳ là $480,44 \pm 219,55$ ($n = 14$) và $274,04 \pm 111,29$ ng/ml ($n = 24$); ở quý III của thai kỳ là $486,95 \pm 288,05$ ($n = 106$) và $324,35 \pm 193,07$ ng/ml ($n = 96$).



Hình 1: Đường cong ROC của nồng độ MMP-2 huyết tương trong bệnh lý tiền sản giật

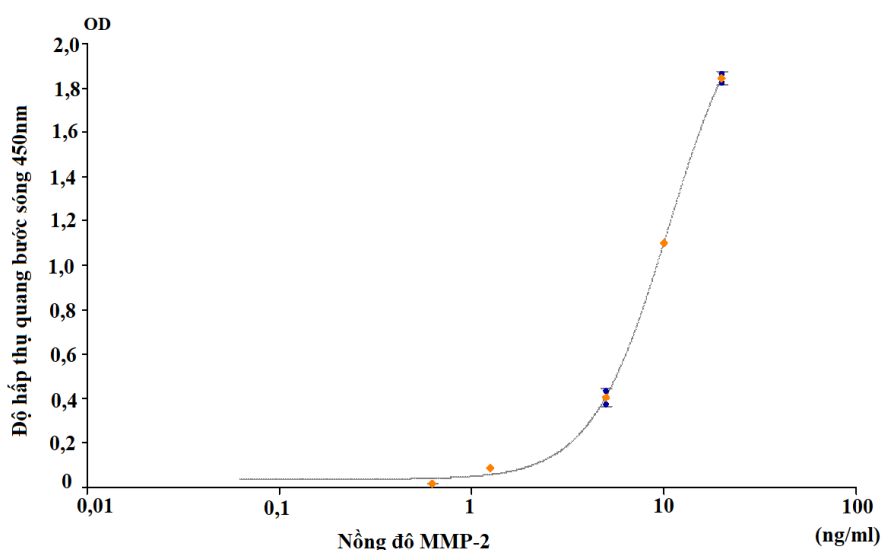
Nồng độ MMP-2 trong huyết tương có khả năng dự báo TSG ở quý II, III thai kỳ với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,81 và 0,66.

Bảng 2. Giá trị chẩn đoán của nồng độ MMP-2 trong bệnh lý TSG

Chỉ số	Tuần thai (tuần)	AUC	Ngưỡng tối ưu (ng/ml)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
Nồng độ MMP-2 huyết tương	Quý II (14-28)	0,81	261,25	92,9	66,7	0,002
	Quý III (29-41)	0,66	591,25	29,2	94,8	< 0,001

Trong quý II thai kỳ, nồng độ MMP-2 trong huyết tương có khả năng dự báo TSG với AUC = 0,81; và tại ngưỡng xét nghiệm 261,25 ng/ml cho độ nhạy là 92,9% và độ đặc hiệu là 66,7%. Trong quý III thai kỳ, nồng độ MMP-2 $\geq$ 591,25 ng/ml cho độ nhạy, độ đặc hiệu chẩn đoán TSG là 29,2% và 94,8%.

IV. BÀN LUẬN



Hình 2. Đường cong chuẩn MMP-2 (đường cong 4 tham số, $R^2 = 0,999$)

Trong quá trình định lượng nồng độ MMP-2, chúng tôi đã xác định được độ pha loãng mẫu phù hợp để đảm bảo độ hấp thụ quang (OD) thu được sau quy trình nằm trong giới hạn tuyến tính của đường cong chuẩn. Theo khuyến nghị của nhà sản xuất, tỷ lệ pha loãng mẫu huyết tương khi thực hiện kỹ thuật ELISA là 50 lần. Thực tế sau khi hoàn thiện kỹ thuật, độ pha loãng mẫu phù hợp chúng tôi sử dụng là 100 lần. Điều này được giải thích dựa trên dải nồng độ để xây dựng đường chuẩn MMP-2 là 0,625 - 20 ng/mL, trong khi nồng độ MMP-2 đo được trong nghiên cứu của Laskowska và cộng sự năm 2017 ở nhóm thai phụ bình thường là $195,30 \pm 43,53$ ng/mL, ở nhóm thai

phụ TSG là $242,93 \pm 68,64$ ng/mL[5]; còn nghiên cứu của Eleuterio và cộng sự năm 2015 đo được nồng độ MMP-2 ở nhóm thai phụ bình thường là $241,1 \pm 35,3$ ng/mL và ở nhóm thai phụ TSG là $290,5 \pm 48,4$ ng/mL[6]. Tuy nhiên, theo khuyến cáo của bộ kit ELISA, định lượng MMP-2 của hãng Proteintech sử dụng trong nghiên cứu này, pha loãng mẫu 50 lần thì xu hướng kết quả các mẫu nằm ngoài tuyến tính của đường chuẩn chiếm tỉ lệ rất cao. Vậy nên, để đảm bảo toàn bộ kết quả nằm trong dải nồng độ của đường chuẩn thì chúng tôi lựa chọn pha loãng mẫu 100 lần. Sau khi tiến hành nghiên cứu, chúng tôi thu được kết quả hầu hết mẫu nằm trong dải nồng độ của

đường chuẩn. Còn một số mẫu nằm ngoài dải nồng độ của đường chuẩn, chúng tôi tiếp tục tiến hành pha loãng mẫu này với tỉ lệ 200 lần và thu được kết quả cuối cùng nằm trong dải nồng độ của đường chuẩn. Để xây dựng đường cong chuẩn, chúng tôi sử dụng 5 nồng độ chất chuẩn bao gồm 0,625 ng/mL; 1,25 ng/mL; 5 ng/mL; 10 ng/mL và 20 ng/mL. Đường chuẩn được xây dựng theo khuyến cáo bộ kit là đường cong 4 tham số, kết quả thu được đường chuẩn (hình 2) có hệ số $R^2 = 0,999$; đảm bảo độ chính xác để xác định nồng độ MMP-2 trong mẫu huyết tương của các thai phụ.

Biểu đồ 1 cho thấy nồng độ MMP-2 ở nhóm TSG trong quý II và quý III thai kỳ lớn hơn đáng kể so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ở thai kỳ bình thường, nồng độ MMP-2 biến đổi thích ứng trong mỗi quý của thai kỳ, tạo điều kiện cho nhau thai phát triển khỏe mạnh và hỗ trợ sự phát triển của thai nhi bằng cách tái tạo cấu trúc tử cung và mạch máu. Ở quý I, nồng độ MMP-2 tương đối thấp trong giai đoạn đầu thai kỳ, giúp ổn định chất nền ngoại bào khi nhau thai bám vào thành tử cung. Nồng độ thấp này ngăn ngừa sự phân hủy mô quá mức có thể làm gián đoạn quá trình hình thành nhau thai ban đầu, đảm bảo nền tảng an toàn cho sự phát triển của thai nhi [4]. Đến quý II, nồng độ MMP-2 có xu hướng tăng lên để hỗ trợ quá trình tái tạo mạch máu bổ sung, cho phép các động mạch xoắn tử cung mở rộng và mang nhiều máu hơn đến nhau thai. Quá trình tái tạo mạch máu này rất cần thiết để đáp ứng nhu cầu ngày càng tăng của thai nhi và nhau thai đang phát triển, vì lưu lượng máu tăng lên hỗ trợ quá trình vận chuyển oxy và chất dinh dưỡng tốt hơn. Ở quý III, nồng độ MMP-2 tăng mạnh tiếp tục tạo điều kiện cho sự linh hoạt của mạch máu và sự mở rộng của tử cung, tối ưu hóa các điều kiện chuẩn bị cho chuyển dạ [7,8]. Do vậy, ở thai TSG, sự tăng bất thường mức độ MMP-2 ở quý II và quý III làm đẩy nhanh quá trình phân hủy peptide hoạt mạch, khiến

chức năng giãn mạch giảm dẫn đến rối loạn chức năng mạch máu. Sự tăng nồng độ này có thể góp phần gây ra tình trạng tăng huyết áp và các vấn đề về mạch máu liên quan đến TSG, khiến MMP-2 trở thành một dấu ấn sinh học tiềm năng để dự đoán tình trạng này.

Bảng 2 cho thấy nồng độ MMP-2 trong huyết tương có khả năng dự báo tốt TSG ở quý II với diện tích dưới đường cong AUC là 0,81. Tại ngưỡng tối ưu là 261,25 ng/ml cho độ nhạy chẩn đoán là 92,9% và độ đặc hiệu 66,7%. Tương đồng với nghiên cứu của tác giả Bahabayi tại Trung Quốc trên 3 nhóm thai phụ ở 3 quý thai kỳ cho kết quả nồng độ MMP-2 huyết tương là chỉ dấu tốt nhất để sàng lọc tiền sản giật ở quý II trong ba chất MMP-2, MMP-7 và MMP-9 với AUC là 0,663 và độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 60,6% và 97,3%. Ngưỡng cut-off của nghiên cứu này 294,987 ng/ml lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi; có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu, chủng tộc và quốc gia [8]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy MMP-2 là một marker tiềm năng để sàng lọc TSG như nghiên cứu của Nikolov tại Bulgari năm 2022 cho điểm cut-off nồng độ MMP-2 là 14 ng/ml; tuy nhiên, tác giả không đề cập đến tuổi thai hay nghiên cứu của Timokhina tại Nga năm 2022 có kết quả ngưỡng sàng lọc MMP-2 tại quý I thai kì (tuổi thai 11 - 13 tuần) là 102 ng/mL (độ nhạy 88.24%; độ đặc hiệu 82.76%) [9,10]. Do vậy, trên đối tượng phụ nữ mang thai Việt Nam ngay từ quý II của thai kỳ, khi có kết quả xét nghiệm nồng độ MMP-2 huyết tương trên ngưỡng 261,25 ng/ml cần được theo dõi, làm thêm các xét nghiệm chẩn đoán bổ sung, vì những thai phụ này có thể có nguy cơ mắc TSG cao hơn.

III. KẾT LUẬN

Sau khi hoàn thiện quy trình kỹ thuật ELISA nghiên cứu trên hai nhóm thai phụ, chúng tôi xác định được nồng độ MMP-2 huyết tương trung bình ở nhóm thai phụ TSG là $486,19 \pm 280,15$

ng/ml, cao hơn so với nhóm thai phụ bình thường với nồng độ MMP-2 huyết tương là $314,67 \pm 180,44$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nồng độ MMP-2 trong huyết tương có khả năng dự báo TSG ở quý II và quý III của thai kỳ với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,81 và 0,66.

IV. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Timokhina E, Strizhakov A, Ibragimova S, Gitel E, Ignatko I, Belousova V, Zafiridi N. *Matrix Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 Occupy a New Role in Severe Preeclampsia*. Journal of Pregnancy. 2020 Dec 17;2020:e8369645.
2. Trần Mạnh Linh. *Nghiên cứu kết quả sàng lọc bệnh lý tiền sản giật - sản giật bằng xét nghiệm PAPP-A, siêu âm Doppler động mạch tử cung và hiệu quả điều trị dự phòng*. Published online 2020;
3. Bộ Y Tế. *Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản*. Published online 2016;109-112.
4. Nikolov A, Popovski N. *Role of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Healthy and Complicated Pregnancy and Their Future Potential as Preeclampsia Biomarkers*. Diagnostics. 2021 Mar;11(3):480.
5. 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;2017:6432426.
6. 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 Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2015 Apr 1;5(2):205–8.
7. Espino Y, Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Núñez A, Medina-Bastidas D, Vadillo-Ortega F, Zaga-Clavellina V, Estrada-Gutierrez G. *New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia*. International Journal of Molecular Sciences. 2017 Jul;18(7):1448.
8. Bahabayi A, Yang N, Xu T, Xue Y, Ma L, Gu X, Wang Y, Jia K. *Expression of Matrix Metalloproteinase-2,-7,-9 in Serum during Pregnancy in Patients with Pre-Eclampsia: A Prospective Study*. Int J Environ Res Public Health. 2022 Nov 4;19(21):14500.
9. Nikolov A, Popovski N, Hristova I. *Sciendo. Acta Medica Bulgarica*. 2022 Oct 26;49(3):19–24.
10. Timokhina EV, Владимировна ТЕ, Strizhakov AN, Николаевич СА, Belotserkovtseva LD, Дмитриевна БЛ, Fedyunina IA, Александровна ФИ, Zinin VN, Николаевич ЗВ, Pesegova SV, Вячеславовна ПС. *New markers for early prediction of preeclampsia*. Obstetrics and Gynecology. 2022 Jun 15;(6):50–8.

SUMMARY

APPLICATION OF ELISA TECHNIQUE TO DETERMINE MMP-2 CONCENTRATIONS IN THE PLASMA OF PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN

Research on the application of ELISA technique to determine MMP-2 concentration in the plasma of healthy pregnant women and preeclamptic women; evaluate the change in MMP-2 concentration in the plasma of preeclamptic women according to each trimester of pregnancy. The study was conducted on two groups of pregnant women including 120 healthy pregnant women and 120 preeclamptic women, the sample was the plasma sample of pregnant women collected at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital. The study using 1/100 diluted plasma to quantify MMP-2 concentration showed that the average MMP-2 concentration in plasma of pregnant women with preeclampsia was 486.19 ± 280.15 ng/ml, higher than that of healthy pregnant women at 314.67 ± 180.44 ng/ml with $p < 0.001$. In the second trimester of pregnancy, plasma MMP-2 concentration was able to predict preeclampsia with $AUC = 0.81$; at MMP-2 concentrations of 261.25 ng/ml, the sensitivity and specificity for diagnosing preeclampsia were 92.9% and 66.7%. In the third trimester of pregnancy, MMP-2 concentration ≥ 591.25 ng/ml gave a sensitivity and specificity for diagnosing preeclampsia of 29.2% and 94.8%.

Keywords: preeclampsia, matrix Metalloproteinase (MMP), MMP-2.