

Особенности полиморфизма регуляторных регионов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* у пациенток с миомой матки

А.В. Шевченко¹, В.Ф. Прокофьев¹, В.И. Коненков¹, Ю.С. Тимофеева^{2,3}, Е.Г. Королева³, И.О. Маринкин², С.В. Айдагулова²

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»
630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1

Резюме

Нарушение регуляции синтеза компонентов внеклеточного матрикса способствует образованию и росту миомы матки. Изменения метаболизма коллагена в соединительной ткани могут быть связаны с полиморфизмом генов матриксных металлопротеиназ (ММР). Цель исследования – анализ ассоциированности регуляторных регионов генов *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) с развитием миомы матки, ее гистологической формой, рядом сопутствующих гинекологических заболеваний. **Материал и методы.** Проведено клиническое исследование 69 женщин (23–54 лет) с диагнозом «миома матки». По данным анамнеза, роды были у 57,9 % пациенток, искусственное прерывание беременности – у 46,4 %, диагностирован эндометриоз у 15,9 % женщин. При гистологическом исследовании в 48,14 % случаев узлы соответствовали фенотипу простой миомы с большой долей фиброзной ткани, в 51,6 % случаев – фенотипу пролиферирующей миомы. Группа сравнения представлена случайной популяционной выборкой женщин Западной Сибири. Обследованы 183 женщины без выявленных гинекологических патологий. Полиморфизм *MMP2-1306 C/T* анализировали методом TaqMan зондов, *MMP3-1171 5A/6A*, *MMP9-1562 C/T* – методом рестриктазного анализа продуктов амплификации. **Результаты.** Частоты генотипов анализируемых генов значимо не различались между группами. Обнаружено уменьшение частоты комплексного генотипа *MMP2-1306CC:MMP3-11715A6A:MMP9-1562CT* у пациенток с миомой матки относительно лиц группы сравнения. При наличии эндометриоза у больных снижена частота гомозиготного генотипа *MMP9-1562CC* и увеличена гетерозиготность относительно женщин без эндометриоза. У рожавших пациенток частота сложного генотипа *MMP2-1306CC:MMP9-1562CT* значительно выше, чем у нерожавших женщин. Выявлены различия между гистологическими вариантами миомы матки по распределению частот комплексных генотипов. **Заключение.** Результаты исследования показывают значимость влияния полиморфизма регуляторных регионов генов *MMP* на развитие и характер течения миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, гистологическая форма миомы, матриксные металлопротеиназы, полиморфизм генов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, тема № 122022800132-1 и Государственного задания ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок № 121021700349-8.

Автор для переписки: Шевченко А.В., e-mail: shalla64@mail.ru

Для цитирования: Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Тимофеева Ю.С., Королева Е.Г., Маринкин И.О., Айдагулова С.В. Особенности полиморфизма регуляторных регионов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* у пациенток с миомой матки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):89–97. doi: 10.18699/SSMJ20230209

Features of matrix metalloproteinases *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* genes regulatory region polymorphism in patients with uterine fibroids

A.V. Shevchenko¹, V.F. Prokofiev¹, V.I. Kononkov¹, Yu.S. Timofeeva^{2,3}, E.G. Koroleva³, I.O. Marinkin², S.V. Aidagulova²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS

630060, Novosibirsk, Timakova str., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

³ Clinical Hospital “Avicenna” of the group of companies “Mother and Child”

630099, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 17/1

Abstract

Violation of the extracellular matrix components synthesis regulation contributes to the formation and growth of uterine fibroids (MM). Changes of collagen metabolism in connective tissue may be associated with polymorphism of matrix metalloproteinase (*MMP*) genes. Aim of the study was to analyze of the association of regulatory regions of matrix metalloproteinase genes *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) with the development of uterine myoma, its histological form, several concomitant gynecological diseases. **Material and methods.** The clinical study of 69 patients (23–54 years old) with uterine myoma was conducted. According to the anamnesis, 57.9 % of patients had childbirth, 46.4 % of women had an artificial termination of pregnancy, and 15.9 % of women had endometriosis. In histological examination, in 48.14 % the nodes corresponded to the phenotype of simple fibroids with a large proportion of fibrous tissue, 51.6 % with the phenotype of proliferating fibroids. The comparison group is represented by a random population sample of women from Western Siberia. 183 women without pronounced gynecological pathologies were examined. *MMP2-1306 C/T* polymorphism was analyzed by TaqMan, *MMP3-1171 5A/6A*, *MMP9-1562 C/T* by restriction fragment length polymorphism method. **Results.** The genotype frequencies of the analyzed genes did not significantly differ between the groups. The complex genotype *MMP2-1306CC:MMP3-11715A6A:MMP9-1562CT* was decreased in women with uterine myoma relative to the persons of the comparison group. In endometriosis patients *MMP9-1562CC* genotype was reduced and heterozygosity was increased relative to patients without endometriosis. The frequency of *MMP2-1306CC:MMP9-1562CT* complex genotype is significantly higher in women who gave birth than in women who did not give birth. Complex genotypes differences between histological variants of uterine myoma were revealed. **Conclusions.** The results of the study show the significance of polymorphism effect of the regulatory regions of the *MMP* genes in the development and nature of the course of uterine myoma.

Key words: uterine myoma, endometriosis, myoma histological form, matrix metalloproteinases, gene polymorphism.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, topic No. 122022800132-1 and the Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia for Research and Development No. 121021700349-8.

Correspondence author: Shevchenko A.V., e-mail: shalla64@mail.ru

Citation: Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Kononkov V.I., Timofeeva Yu.S., Koroleva E.G., Marinkin I.O., Aidagulova S.V. Features of matrix metalloproteinases *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* genes regulatory region polymorphism in patients with uterine fibroids. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(2):89–97. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230209

Введение

Миомы матки являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями женской репродуктивной сферы. Считается, что их образованию и росту способствует пролиферация трансформированных гладких миоцитов и нарушение регуляции синтеза компонентов

внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к обильным отложениям коллагена [1, 2]. Миомы содержат на 50 % больше ВКМ, чем миометрий, и могут служить резервуаром для цитокинов, воспалительных и ангиогенных медиаторов и протеаз, продуцируемых измененными клетками [3]. Однако происхождение этого переизбытка ВКМ

до сих пор не ясно, и этиология миом остается предметом дискуссий. Важно отметить, что типы коллагена, их распределение в ВКМ могут различаться и обуславливать резистентность к действию матриксных металлопротеиназ (ММП), ответственных за деградацию ВКМ [4]. ММП являются членами надсемейства цинк-зависимых протеаз, проявляющих специфическую протеолитическую активность в отношении широкого спектра субстратов, локализованных в ВКМ [5]. Выявлена повышенная активность ММП2, ММП3 и ММП9 в тканях миомы по сравнению с окружающим миометрием [2, 6].

Нарушение метаболизма коллагена в соединительной ткани может быть связано с полиморфизмом генов, регулирующих его синтез и формирование ВКМ [7]. Показано, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в промоторных областях генов *MMP2* и *MMP9* приводят к изменению уровня их экспрессии и, таким образом, могут быть связаны с предрасположенностью к различным заболеваниям. Так, минорные SNP -735 C/T и -1306 C/T гена *MMP2* связаны со снижением активности промотора из-за нарушений элемента, связывающего фактор транскрипции Sp1, а на транскрипционную активность *MMP9* влия-

ет SNP -1562 C/T в промоторной области [8]. В промоторе *MMP3* выявлен функциональный полиморфизм (rs3025039), в котором один аллель имеет серию из шести аденозинов (6A), а другой – пять повторов (5A). При этом промоторы *MMP3*, содержащие аллель 5A, обладают приблизительно на 50 % более высокой активностью по сравнению с таковыми с аллелем 6A, поскольку предполагаемый белок-репрессор транскрипции предпочтительно связывается с промотором, содержащим последовательность 6A, и снижает экспрессию гена [9].

Цель нашего исследования – провести анализ ассоциированности регуляторных регионов генов *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) с развитием миомы матки, ее гистологической формой, рядом сопутствующих гинекологических заболеваний.

Материал и методы

Проведено клиническое исследование и хирургическое лечение 69 пациенток в возрасте от 23 до 54 лет ($39,72 \pm 6,56$ года) с диагнозом «миома матки» (D25 по МКБ-10), их описание представлено в табл. 1.

Таблица 1. Описание группы пациентов

Table 1. Description of the patient group

Характеристика клинических наблюдений	Показатель, n (%)
Возраст, лет	$39,72 \pm 6,56$ (от 23 до 54)
Миоматозные узлы:	
одиночные	32 (47)
множественные (2–10)	37 (53)
Гистология узла:	
простая миома	33 (48)
клеточная миома	36 (52)
Паритет	40 (57,9)
Искусственное прерывание беременности	32 (46,4)
Спонтанные выкидыши	11 (15,9)
Отсутствие беременности в анамнезе	18 (26,1)
ИМТ > 24,99 кг/м ²	30 (43,5)
Сопутствующие заболевания:	
хронический эндометрит	17 (24,6)
наружный эндометриоз	11 (15,9)
аденомиоз	5 (7,2)
полипы эндометрия	10 (14,5)
гиперплазия эндометрия	6 (8,7)
нарушение менструального цикла по типу полименореи	40 (57,9)
При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия в первую фазу менструального цикла:	
без патологических изменений	35 (50,7)
хронический эндометрит	16 (23,2)
железистый или железисто-фиброзный полип эндометрия	10 (14,5)
сочетанная патология	4 (5,8)
патогистологические признаки гиперплазии эндометрия без атипии	8 (11,6)

В течение трех месяцев до миомэктомии 45 (65,2 %) женщин не использовали гормональные препараты, остальные 24 (34,7 %) пациентки их принимали для купирования боли и меноррагий. Чаще всего для этих целей были назначены агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона или прогестагены (по 9 % случаев), селективный модулятор прогестероновых рецепторов (5 %). Остальные 15 % пациенток самостоятельно выбирали комбинированные оральные контрацептивы, которые не являются показанием для лечения пациенток с миомой матки, поскольку, уменьшая объем кровопотери, не влияют на рост лейомиомы. У пациенток с множественными миоматозными узлами их максимальный диаметр составлял 300 мм, с одиночными – колебался от 40 до 200 мм. При диаметре узла менее 50 мм показанием к оперативному вмешательству была резекция очагов эндометриоза. Группа сравнения представлена случайной популяционной выборкой жительниц Западной Сибири – 183 женщины без миомы матки и других выраженных гинекологических патологий, идентифицирующие себя русскими, сопоставимые по возрасту группе пациенток.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы (протокол № 3 от 28.11.2013), этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 107 от 31.05.2018). У всех пациентов получено информированное согласие на забор крови, а также на использование данных исследования в научных целях.

Полиморфизм промоторного региона генов *MMP2-1306 C/T* анализировали методом TaqMan зондов («Синтол», Россия) с помощью ПЦР в реальном времени на амплификаторе «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия), генов *MMP3-1171 5A/6A*, *MMP9-1562 C/T* – методом рестриктазного анализа продуктов амплификации с использованием пар специфичных праймеров 5'-ggttctccatctctttgatgggggaaaga-3', 5'-ctcctggaattcacatcactgccaccact-3' для *MMP3* и 5'-gcctggcacatagtagggccc-3', 5'-cttctagccagccggcatc-3' для *MMP9*. Продукты амплификации гидролизуют с использованием эндонуклеаз рестрикции Tth111 I и Sph I соответственно («Сибэнзим», Россия). Электрофорез проводили в 2,5%-м агарозном геле. Фрагменты 97+32 пар нуклеотидов (п.н.) соответствовали аллельному варианту дикого типа, 129 п.н. – минорному аллельному варианту для *MMP3*; 435 п.н. – аллельному варианту дикого типа,

247+188 п.н. – минорному аллельному варианту для *MMP9*. Протипировано 69 пациенток с миомой матки по трем полиморфным позициям. В контрольной группе позиция *MMP-2* (rs243865) проанализирована у 147 женщин, *MMP-3* (rs3025058) – у 32, *MMP-9* (rs3918242) – у 183.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Частоту встречаемости отдельных генотипов и комплексов определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип или комплекс генотипов, к общему числу обследованных в группе. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Нами исследовался полиморфизм регуляторных регионов генов *MMP2-1306 C/T*, *MMP3-1171 5A/6A*, *MMP9-1562 C/T* у пациенток с миомой матки. Частоты генотипов в сопоставляемых группах соответствовали равновесию Харди – Вайнберга и значимо не различались между группами (табл. 2). Однако при анализе комплексных генотипов, содержащих одновременно несколько полиморфных локусов, выявлено снижение частоты генотипа *MMP2-1306 CC:MMP3 5A6A-1171:MMP9-1562 CT* у пациенток с миомой матки.

Поскольку миома матки может являться как причиной, так и следствием сопутствующих гинекологических заболеваний, мы рассмотрели особенности распределения частот генотипов в группе пациенток с миомой матки и наличием или отсутствием некоторых сопутствующих гинекологических патологий. Одним из сопутствующих клинических нарушений является развитие у этой группы пациенток эндометриоза. Мы выявили, что у пациенток с миомой матки и наличием эндометриоза статистически значимо снижена частота гомозиготного генотипа дикого типа *MMP9-1562 CC* и, напротив, значительно увеличена гетерозиготность *MMP9-1562 CT* относительно пациенток, эндометриоз у которых не диагностирован (табл. 3).

При другой сопутствующей гинекологической патологии – наличие полипов или гиперплазия эндометрия (22 женщины) – относительно пациенток без данных изменений (43 женщины) по распределению как отдельных генотипов, так

Таблица 2. Распределение частот генотипов генов ММР у пациенток с миомой матки относительно контрольной группы**Table 2.** Distribution of genotype frequencies of matrix metalloproteinase genes in patients with uterine fibroids relative to the control group

Полиморфная позиция	Генотип	Пациентки с миомой матки	Группа сравнения	OR	OR_CI95	P_TMF2
MMP2-1306	TT	4 (5,80)	9 (6,12)	0,94	0,28–3,18	1,0000
MMP2-1306	TC	27 (39,13)	50 (34,01)	1,25	0,69–2,25	0,5425
MMP2-1306	CC	38 (55,07)	88 (59,86)	0,82	0,46–1,46	0,5549
MMP3-1171	5A5A	29 (42,03)	73 (49,66)	0,73	0,23–2,29	0,7684
MMP3-1171	5A6A	22 (31,88)	32 (21,76)	1,72	0,43–6,78	0,5365
MMP3-1171	6A6A	18 (26,09)	42 (28,58)	0,88	0,25–3,17	1,0000
MMP9-1562	CC	49 (71,01)	123 (67,21)	1,20	0,65–2,19	0,6496
MMP9-1562	CT	18 (26,09)	48 (26,23)	0,99	0,53–1,86	1,0000
MMP9-1562	TT	2 (2,90)	12 (6,56)	0,43	0,09–1,95	0,3621
MMP2-1306:MMP3-1171:MMP9-1562	CC-5A6A-CT	0 (0,00)	2 (14,29)	0,06	0,01–0,64	0,0267

Примечание: OR – отношение шансов; R_CI95 – 95%-й доверительный интервал для OR; P_TMF2 – значимость различий по двустороннему варианту точного метода Фишера.

и их комплексов различий не выявлено (данные не представлены). Учитывая, что гормональные изменения во время беременности могут влиять на развитие и рост миомы, а процедура искусственного прерывания беременности может травмировать мышечный слой матки, что может также влиять на развитие и рост миомы, мы проанализировали особенности полиморфизма генов ММР у этих субгрупп пациенток. Между больными с наличием (32 женщины) и отсутствием

абортов (33 женщины) в анамнезе нами не обнаружено значимых различий в распределении частот генотипов анализируемых генов (данные не представлены). Нет различий и в частотах отдельных генотипов у рожавших (40 женщин) и нерожавших (25 женщин). При этом у рожавших пациенток частота сложного генотипа MMP2-1306 CC:MMP9-1562 CT значительно превышает частоту аналогичного генотипа в группе нерожавших женщин (OR = 6,12; $p = 0,0376$).

Таблица 3. Распределение частот генотипов генов ММР у пациенток с миомой матки с наличием и отсутствием эндометриоза**Table 3.** Frequency distribution of matrix metalloproteinase genotypes in patients with uterine fibroids with and without endometriosis

Полиморфная позиция	Генотип	Пациентки с наличием эндометриоза (n = 11)	Пациентки с отсутствием эндометриоза (n = 16)	OR	OR_CI95	P_TMF2
MMP2-1306	TT	1 (9,09)	3 (18,75)	0,43	0,04–4,82	0,6239
MMP2-1306	TC	5 (45,45)	5 (31,25)	1,83	0,37–8,98	0,6868
MMP2-1306	CC	5 (45,45)	8 (50,00)	0,83	0,18–3,88	1,0000
MMP3-1171	5A5A	2 (18,18)	5 (31,25)	0,49	0,08–3,15	0,6618
MMP3-1171	5A6A	4 (36,36)	7 (43,75)	0,73	0,15–3,55	1,0000
MMP3-1171	6A6A	5 (45,45)	4 (25,00)	2,50	0,49–12,89	0,4105
MMP9-1562	CC	4 (36,36)	14 (87,50)	0,08	0,01–0,56	0,0115
MMP9-1562	CT	6 (54,55)	2 (12,50)	8,40	1,26–56,07	0,0332
MMP9-1562	TT	1 (9,09)	0 (0,00)	3,09	0,25–38,32	0,4074

Примечание: OR – отношение шансов, R_CI95 – 95%-й доверительный интервал для OR; P_TMF2 – значимость различий по двустороннему варианту точного метода Фишера.

Выявлены также различия между гистологическими вариантами миомы матки по распределению частот комплексных генотипов: так, при простой форме миомы сложный генотип *MMP2-1306 CC:MMP3-11715A5A:MMP9-1562CC* встречается у каждой четвертой женщины, в то время как при клеточной форме – ни у одной (табл. 4). Однако исследования в данном направлении должны быть продолжены, поскольку данные не укладываются в 95%-й доверительный интервал, причиной чего может быть невысокий объем субгрупп.

Обсуждение

Значительный вклад MMP в образование и развитие злокачественных опухолей показан многими исследователями [5]. Рассматривается и их роль в развитии лейомиомы, поскольку нарушение ремоделирования ВКМ может приводить к неконтролируемой пролиферации тканей миометрия и эндометрия, способствующей развитию патологии [10, 11]. Однако при выявленном изменении уровня MMP в тканях лейомиомы относительно окружающего миометрия, показанным в большинстве исследований [1, 2, 12], данные о значимости функционального полиморфизма генов *MMP* в развитии патологии представлены незначительно и неоднозначны. При анализе поли-

морфизма гена *MMP1* показано, что лейомиома коррелирует с более высокой распространенностью генотипа *MMP1 1G/1G*. Так, в исследованиях в российской популяции частота генотипа *MMP1 1G/1G* у пациенток с миомой матки была в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. У женщин подгруппы 2G/- в 52 % случаев длительность заболевания составляла менее 5 лет от момента постановки диагноза, в то время как в подгруппе 1G/1G длительность заболевания более 10 лет встречалась в 53 % случаев, что свидетельствует о более раннем дебюте у них лейомиомы. Кроме того, у этих пациенток наблюдался медленный рост миомы, независимо от количества узлов [13]. Аналогичные данные подтверждены и в метаанализе ассоциации промоторного полиморфизма *MMP1* гена с риском развития эндометриоза и аденомиоза, при этом не обнаружена связь с полиморфизмом ни *MMP2*, ни *MMP3*, ни *MMP9* [14].

Данные ряда других исследований единичных полиморфных позиций свидетельствуют о том, что полиморфизмы промоторов *MMP1*, *MMP3* и *MMP9* вряд ли связаны с повышенным риском развития лейомиомы матки [15, 16]. Эти данные совпадают с полученными нами данными о том, что отдельные генотипы анализируемых генов у пациенток с миомой матки и женщин

Таблица 4. Распределение частот генотипов генов *MMP* у пациенток с простым и клеточным гистологическим типом миомы матки

Table 4. Frequency distribution of genotypes of matrix metalloproteinase genes in patients with simple and cellular histological type of uterine fibroids

Полиморфная позиция	Генотип	Пациентки с клеточной гистологической формой миомы, n = 16	Пациентки с простой гистологической формой миомы, n = 15	OR	OR_CI95	P_TMF2
<i>MMP2-1306</i>	<i>TT</i>	2 (12,50)	2 (13,33)	0,93	0,11–7,59	1,0000
<i>MMP2-1306</i>	<i>TC</i>	8 (50,00)	5 (33,33)	2,00	0,47–8,56	0,4725
<i>MMP2-1306</i>	<i>CC</i>	6 (37,50)	8 (53,33)	0,53	0,13–2,20	0,4795
<i>MMP3-1171</i>	<i>5A5A</i>	2 (12,50)	6 (40,00)	0,21	0,04–1,30	0,1134
<i>MMP3-1171</i>	<i>5A6A</i>	8 (50,00)	5 (33,33)	2,00	0,47–8,56	0,4725
<i>MMP3-1171</i>	<i>6A6A</i>	6 (37,50)	4 (26,67)	1,65	0,36–7,60	0,7043
<i>MMP9-1562</i>	<i>CC</i>	12 (75,00)	10 (66,67)	1,50	0,32–7,14	0,7043
<i>MMP9-1562</i>	<i>CT</i>	4 (25,00)	4 (26,67)	0,92	0,18–4,58	1,0000
<i>MMP9-1562</i>	<i>TT</i>	0 (0,00)	1 (6,67)	0,44	0,04–5,37	0,4839
<i>MMP2-1306:MMP3-1171:MMP9-1562</i>	<i>CC-5A5A-CC</i>	0 (0,00)	4 (26,67)	0,14	0,01–1,37	0,0434

Примечание: OR – отношение шансов; R_CI95 – 95%-й доверительный интервал для OR; P_TMF2 – значимость различий по двустороннему варианту точного метода Фишера.

группы сравнения не различаются. В то же время при сравнении по комплексу полиморфных позиций общей группы с лейомиомой и женщин без данной патологии, а также субгрупп пациенток с наличием и отсутствием родов и пациенток с разным гистологическим типом опухоли такие различия выявлены. Аналогичные данные получены в китайской популяции, где при отсутствии корреляции между отдельными функциональными полиморфизмами и развитием заболевания обнаружены ассоциации с лейомиомой и эндометриозом при анализе гаплотипов генов *MMP1* и *MMP3* [17]. По некоторым данным, лейомиома и эндометриоз не только делят второе и третье место в структуре гинекологической заболеваемости, нередко являясь причиной бесплодия или приводя к полной потере репродуктивных возможностей, но и могут иметь общность патогенеза, будучи стадиями одного процесса [6].

У пациенток с миомой матки при наличии эндометриоза в нашей группе показано уменьшение частоты генотипа *MMP9 CC* и увеличение гетерозиготности, что согласуется с результатами исследования группы европеоидных пациенток с эндометриозом, в котором показано, что наличие аллельного варианта гена *MMP9-1562 T* может свидетельствовать о развитии более тяжелых форм эндометриоза или создавать предпосылки для его прогрессирования [8]. Можно предположить, что генотип *MMP9-1562 CT* может быть связан с повышенным риском эндометриоза из-за локального увеличения транскрипционной активности гена *MMP9* и, соответственно, ферментативной активности его продукта, способствующей инвазии и выживанию эндометриоидных гетеротопий. При этом у азиатских женщин каких-либо ассоциаций полиморфизма в данной позиции с развитием эндометриоза не выявлено, что может быть обусловлено популяционными различиями [18]. Кроме того, ремоделирование ВКМ регулируется совместным действием ММР и их ингибиторов TIMPs, дисбаланс которых может влиять на избыточное накопление компонентов ВКМ в лейомиоме по сравнению с миометрием. Кроме того, накопление и функция ВКМ регулируются факторами роста, цитокинами и стероидными гормонами [10], что требует дальнейшего исследования.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что одним из важных параметров изменения активности пролиферации трансформированных миоцитов при миоме матки является

состояние ВКМ, во многом определяющееся балансом группы ММР. Активность надсемейства этих цинк-зависимых протеаз зависит от структуры полиморфных участков регуляторных областей генов *MMP*, влияющих на уровень их экспрессии и активность процессов в клетках-продуцентах.

Представленные в настоящем исследовании данные показывают, что наличие доброкачественного опухолевого процесса в матке практически не ассоциировано с полиморфизмом единичных генотипов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9*, в отличие от их сочетания в виде единого комбинированного генетического признака *MMP2-1306:MMP3-1171:MMP9-1562*. Можно предположить наличие определенного протективного эффекта этого сочетания генотипов в процессе формирования миомы матки, что подтверждается и представленными данными о его влиянии на гистологическую форму миомы матки.

Важное значение в клинической картине заболевания и прогрессии миомы матки имеет интенсивность развития эндометриоза. Полученные нами данные показывают достоверную ассоцированность развития этого патологического процесса с наличием аллеля *T* в составе полиморфизма гена *MMP9* в позиции *-1562*. Дальнейшее исследование обнаруженной закономерности в более значимых когортах обследованных женщин позволит более уверенно говорить о возможной прогностической значимости выявленного феномена.

Результаты проведенного исследования показывают значимость влияния полиморфизма регуляторных регионов генов *MMP* на развитие и характер течения миомы матки и формирование полигенного характера генетической предрасположенности к развитию этого патологического процесса у значительной части женщин в репродуктивном возрасте.

Список литературы / References

1. Onishi K., Zhang J., Blanck J., Singh B. A systematic review of matrix metalloproteinases as potential biomarkers for uterine fibroids. *F&S Reviews*. 2022;3(4):227–241. doi: 10.1016/j.xfnr.2022.07.003
2. Courtoy G.E., Henriot P., Marbaix E., de Codt M., Luyckx M., Donnez J., Dolmans M.M. Matrix metalloproteinase activity correlates with uterine myoma volume reduction after ulipristal acetate treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(4):1566–1573. doi: 10.1210/je.2017-02295
3. Botía C.P., Camarasa S.C., Baixauli F.R., Sanchez A.C. Uterine fibroids: understanding their origins

to better understand their future treatments. *J. Tumor Res.* 2017;3(3):130. doi: 10.35248/2684-1258.17.3.130

4. Kamel M., Wagih M., Kilic G.S., Diaz-Arrastia C.R., Baraka M.A., Salama S.A. Overhydroxylation of lysine of collagen increases uterine fibroids proliferation: roles of lysyl hydroxylases, lysyl oxidases, and matrix metalloproteinases. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5316845. doi: 10.1155/2017/5316845

5. Quintero-Fabián S., Arreola R., Becerril-Villanueva E., Torres-Romero J.C., Arana-Argáez V., Lara-Riegos J., Ramírez-Camacho M.A., Alvarez-Sánchez M.E. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Front. Oncol.* 2019;9:1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370

6. Governini L., Marrocco C., Semplici B., Pavone V., Belmonte G., Luisi S., Petraglia F., Luddi A., Pomboni P. Extracellular matrix remodeling and inflammatory pathway in human endometrium: insights from uterine leiomyomas. *Fertil. Steril.* 2021;116(5):1404–1414. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.023

7. Bartnykait A., Savukaityt A., Bekampyte J., Ugenskiene R., Laukaitien D., Korobeinikova E., Gudaitiene J., Juozaityte E. The role of matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms in the clinicopathological properties of breast cancer. *Biomedicines.* 2022;10(8):1891. doi: 10.3390/biomedicines10081891

8. Saare M., Lamp M., Kaart T., Karro H., Kadastik U., Metspalu A., Peters M., Salumets A. Polymorphisms in MMP-2 and MMP-9 promoter regions are associated with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010;94(4):1560–1563. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.024

9. Du J.B., Zhang W., Li N., Jiang H., Liu Y., Gao J., Chen S.T., Cong H.L., Wei Y.L. Association study of matrix metalloproteinase 3 5A/6A polymorphism with in-stent restenosis after percutaneous coronary interventions in a Han Chinese population. *J. Int. Med. Res.* 2020;48(1):300060519827145. doi: 10.1177/0300060519827145

10. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum. Reprod. Update.* 2018;24(1):59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032

11. Baptista I., Xia P., Singh B. Matrix metalloproteinases as biomarkers of endometriosis and the role of progesterone receptors. *J. Sci. Techn. Res.* 2019;21(4):16044–16047. doi: 10.26717/BJSTR.2019.21.003636

12. Chazan F.L., Bonetti T.C.S., Gomes M.T.V., Fornazari V.A.V., Gira'o M.J.B.C., Bonduki C.E. Ex-

tracellular matrix metalloproteinase expression in endometrial tissue after arterial embolization of myomas. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e2145. doi: 10.6061/clinics/2021/e2145

13. Ярмолинская М.И., Иващенко Т.Э., Кушевицкая М.Б., Осиновская Н.С. Анализ полиморфизма гена *MMP1* в зависимости от клинических особенностей течения миомы матки. *Пробл. репродукции.* 2020;26(1):73–82. doi: 10.17116/repro20202601173

Yarmolinskaya M.I., Ivashchenko T.E., Kusevitskaya M.B., Osinovskaya N.S. Analysis of *MMP1* gene polymorphism depending on clinical features of uterine myoma. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):73–82. doi: 10.17116/repro20202601173 [In Russian].

14. Zafrakas M., Kotronis K., Papasozomenou P., Eskitzis P., Grimbizis G. Extracellular matrix metalloproteinases in the etiopathogenesis of endometriosis: a systematic review and critical appraisal. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2020;47(2):147–153. doi: 10.31083/j.ceog.2020.02.5140

15. Kononenko N.M. Significance of gene polymorphism in the development of uterus leiomyoma. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;3(1):58–60. doi: 10.29256/v.03.01.2019.escbm01-89

16. Савченко И.Н., Гарбузова В.Ю. Роль однонуклеотидного полиморфизма С-1562Т гена матричной металлопротеиназы-9 в развитии лейомиомы у женщин с патологией шейки матки. *Georgian Med. News.* 2015;239(2):18–22.

Savchenko I.N., Garbuzova V.Yu. Role of single-nucleotide polymorphism C-1562T of the matrix metalloproteinase-9 gene in the development of leiomyoma in women with cervical pathology. *Georgian Med. News.* 2015;239(2):18–22. [In Russian].

17. Kang S., Wang Y., Zhang J.H., Jin X., Fang S.M., Li Y. Single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinases promoter is associated with susceptibility to endometriosis and adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005;40(9):601–604. [In Chinese].

18. Xin L., Hou Q., Xiong Q.I., Ding X. Association between matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015;3(4):559–565. doi: 10.3892/br.2015.447

Сведения об авторах:

Шевченко Алла Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru

Прокофьев Виктор Федорович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vprok@ngs.ru

Коненков Владимир Иосифович, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270,
e-mail: vikonenkov@gmail.com

Тимофеева Юлия Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5379-9296, e-mail: dr.j.timofeeva@yandex.ru

Королева Елена Георгиевна, ORCID: 0000-0002-8522-4382, e-mail: korlex71@mail.ru

Маринкин Игорь Олегович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: rector@ngmu.ru

Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Information about the authors:

Alla V. Shevchenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru

Viktor F. Prokofiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vprok@ngs.ru

Vladimir I. Konenkov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270,
e-mail: vikonenkov@gmail.com

Yulia S. Timofeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5379-9296, e-mail: dr.j.timofeeva@yandex.ru

Elena G. Koroleva, ORCID: 0000-0002-8522-4382, e-mail: korlex71@mail.ru

Igor' O. Marinkin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: rector@ngmu.ru

Svetlana V. Aidagulova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969,
e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.12.2022

После доработки 27.02.2023

Принята к публикации 04.03.2023

Received 21.12.2022

Revision received 27.02.2023

Accepted 04.03.2023