Журнал клінічних та експериментальних
JC&EMR
медичних досліджень

УДК 618.14-006

Abstract

Savchenko I.M.
Sumy State University,
2 Rymskogo-Korsakova St., Sumy,
40007, Ukraine

ASSOCIATION OF 1G/2G POLYMORPHISM OF THE MATRIX METALOPROTEINAZA-1 GENE IN WOMEN WITH LEIOMYOMA AND ADDITIONAL DISORDERS

Introduction. Pathogenesis of the leiomyoma includes a thorough update of the tumor microenvironment. This process also involves the destruction of intertissue barriers and tumor neoangiogenesis, provided by the Zn-containing enzyme of the matrix (metaloproteinaza–1 MMP-1). The polymorphism of MMP-1 gene might be closely connected with the contraction and further progression of this pathology.

Purpose. Detect the genotypes frequency by 1G/2G–1607 polymorphism of the MMP-1 gene in women, who suffer leiomyoma and have additional disorders.

Materials and Methods. We have used the venous blood of 108 women diagnosed with leiomyoma (average age was 47,82 ± 6,6 years) and the venous blood of 84 women, without this disease (average age was 69,75 ± 8,4 years). The detection of 1G/2G–1607 polymorphism of the MMP-1 gene was conducted with the help of polymerase chain reaction method with further restriction fragments length analysis while allocating them by electrophoresis in agarose gel. The AluI restriction enzyme was used for the restriction analysis. Statistical data processing was carried out with the help of SPSS-17 software package. In addition, the differences were determined by χ^2 criterion. Values with $P<0,05$ were accepted as accurate.

Results. In women, who have chronic obstructive pulmonary disease and 2G/2G genotype, leiomyoma develops more often than in the 1G allele carriers (P=0,035). Between patients with the chronic pyelonephritis, leiomyoma is more common for carriers of the 2G / 2G genotype (P=0,034). In patients who have hypertension and 2G/2G genotype, risk of leiomyoma is higher than in carriers of the 1G / 1G genotype (P=0,042). During the comparison of the 1G / 2G genotypes frequency in women, who had any disorders with cerebral or coronary blood circulation, the significant difference has been detected only in patients with leiomyoma, who didn't have any interference with the blood flow (P=0,030).

Conclusion. The connection between 1G/2G polymorphism and leiomyoma progression is particularly noticed in women, diagnosed with the chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and patients, who do not have cerebral or coronary blood circulation failure.

Key words: matrix metaloproteinaza–1, single nucleotide polymorphism, leiomyoma, pyelonephritis, hypertension.

Corresponding author: * inna.shapowalowa2010@yandex.ru

© Sumy State University, 2014 © Сумський державний університет, 2014

Резюме

Савченко І. М.

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007, Україна

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ 1G/2G-1607 ГЕНА МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-1 У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Встановлено зв'язок однонуклеотидного поліморфізму 1G/2G-1607 гена матриксної металопротеїнази-1 у жінок з лейоміомою матки (ЛМ) із супутньою патологією. Обстежено108 жінок з лейоміомою матки і 84 жінки без вказаної патології (контрольна група). Проведено порівняльний аналіз розподілу генотипів серед жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), хронічним пієлонефритом, артеріальною гіпертензією та проявами порушень мозкового чи коронарного кровообігу. Доведено, що зв'язок поліморфізму 1G/2G-1607 гена ММР-1 у жінок з ЛМ виявляє себе у пацієнток з ХОЗЛ (P=0,035), хронічним пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії (P=0,034), жінок, що страждають на артеріальну гіпертензію (P=0,042) та не мають ознак порушень мозкового чи коронарного кровообігу (P=0,030).

Ключові слова: матриксна металопротеіназа–1, однонуклеотидний поліморфізм, лейоміома матки, пієлонефрит, артеріальна гіпертензія.

Резюме

Савченко И.Н.

Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, 40007, Украина

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 1G/2G-1607 ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Установлена связь однонуклеотидного полиморфизма 1G/2G-1607 гена матриксной металлопротеиназы-1 у женщин с лейомиомой матки (ЛМ) с некоторой частой сопутствующей патологией. Обследовано 108 женщин с лейомиомой матки и 84 женщины без указанной патологии (контрольная группа). Проведен сравнительный анализ распределения генотипов среди женщин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим пиелонефритом, артериальной гипертензией и проявлениями нарушения мозгового или коронарного кровообращения. Доказано, что связь полиморфизма 1G/2G-1607 гена ММР-1 у женщин с ЛМ обнаруживает себя у пациенток с ХОБЛ (P=0,035), хроническим пиелонефритом в стадии нестойкой ремиссии (P=0,034), женщин, страдающих артериальной гипертензией (P=0,042) и, не имеющих признаков нарушения мозгового или коронарного кровообращения (P=0,030).

Ключевые слова: матриксная металопротеиназа-1, однонуклеотидный полиморфизм, лейомиома матки, пиелонефрит, артериальная гипертензия.

Автор, відповідальний за листування: * inna shapowalowa2010@yandex.ru

Вступ

Лейоміома матки (ЛМ) - найбільш поширена доброякісна пухлина статевих органів жінки, яка росте з незрілих міоцитів судинної стінки матки і посідає перше місце серед доброякісних пухлин репродуктивної системи жінки. Важливість вивчення патофізіологічних механізмів появи і подальшого росту лейоміоми матки обумовлена великою поширеністю захворювання, що складає 12-25% від усіх гінекологічних захворювань та високою оперативною активністю над усуненням даної проблеми та її наслід-

© Сумський державний університет, 2014

ків. Оперативному лікуванню в умовах стаціонару підлягають близько 50% пацієнток з лейоміомою матки [1; 2]. Часто, як сама пухлина, так і будь-які втручання з приводу лікування її ускладнень, унеможливлюють реалізацію дітородної функції жінки, що робить проблему пухлинної патології матки пріоритетною щодо вивчення генетичних факторів, здатних передбачити виникнення чи попередити швидкий ріст ЛМ.

Дотепер чіткого та однозначного уявлення про механізми розвитку доброякісного пухлинного процесу в матці не існує. Але зрозуміло, що ЛМ – це результат сумісної дії факторів середовища та генетичних механізмів. Тихомиров А.Л. і співавтори встановили, що причиною утворення клітини-попередниці міоматозного вузла є соматична мутація [3]. З кінця 90-х років розглядалося декілька генів-кандидатів розвитку пухлин в міометрії. Фактори, що здатні провокувати утворення клітини-попередниці, а також причини швидкого та багатовузлового росту ЛМ, вивчені недостатньо.

Пухлинна прогресія в патогенезі ЛМ включає в себе не лише зміни проліферативної активності й апоптозу, а й ретельне оновлення пухлинного мікрооточення. Це супроводжується процесами руйнації міжтканинних бар'єрів і пухлинним неоангіогенезом, що забезпечується системою цинк-залежних ферментів – матриксних металопротеїназ (ММР) та їх тканинних інгібіторів (TIMP) [4].

Роль ММР у пухлинній прогресії вперше була визначена на початку 1980-х років L.A. Liotta et al. Сімейство металопротеїназ включає більше 25 різновидів. Найбільш активні – 5 основних груп: колагенази, желатинази, стромелізини, еластази і некласифіковані ферменти [5; 6]. Серед колагеназ, що відіграють ключову роль у патогенезі лейоміоми матки, основною є Zn-вмісна матриксна металопротеїназа 1 типу (ММР-1).

Ген ММР-1 у людини локалізований на довгому плечі 11 хромосоми (11q 22.3) і складається з 10 екзонів, що розділені 9 інтронами. У гені закодовано 223 амінокислотні залишки зрілого білка, який має Mr 42кДа. На сьогодні описано понад 355 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів у гені ММР-1 людини.

Дефекти в даному гені є причиною різноманітних хвороб, що мають подібний патогенез, органи-мішені яких не належать до репродуктивної системи жінки. Такий вплив доведений при багатьох морфогенетичних змінах в епітеліальних, скелетних, міогенних структурах [7; 8; 9;]. Відтак, зміна синтезу ММР-1 має вагоме значення у виникненні проліферативних та пухлиноподібних процесів шкіри, легенів, нирок, прямої кишки та інших органів [10; 11; 12; 13; 14]. Ураження цих органів часто передують та супроводжують лейоміому матки. Дослідження, у яких би вивчалася асоціація генетичного поліморфізму 1G/2G-1607 гена матриксної металопротеїнази-1 у хворих з ЛМ із будь-якою супутньою патологією в українській популяції відсутні.

Представлену роботу виконано у рамках науково-дослідної теми "Патологічне значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб людини", № 0114U006297.

Мета дослідження полягає у встановленні асоціації алельних варіантів гена матриксної металопротеїнази-1 за 1G/2G-1607 поліморфізмом у хворих з ЛМ із деякою супутньою патологією (хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний пієлонефрит) та таким вагомим фактором ризику виникнення ЛМ, як артеріальна гіпертензія, перебіг якої часто ускладнюється порушенням мозкового чи коронарного кровообігу.

Об'єкт і методи дослідження.

При виконанні роботи проведено клінічне обстеження 108 пацієнток віком від 26 до 60 років (середній вік 47,82 ± 6,6 роки), що мали лейоміому матки, з гістологічною верифікацією діагнозу в оперованих хворих. Пацієнтки основної групи лікувалися з ускладненнями ЛМ в гінекологічних відділеннях Путивльської та Конотопської ЦРЛ, міських лікарень №1 та №5 м. Суми, Обласного перінатального центру. До основної групи увійшли 7 (6,5%) жінок репродуктивного віку (до 37 років), 39 (36,1%) жінок пременопаузального віку (38-48 років) та 62 (57,4%) жінок у менопаузі. Вагітні, жінки що годують груддю та хворі з будь-якою онкологічною патологією в дослідженні участі не брали. Всім пацієнткам основної групи проведено повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. Підтвердження діагнозу проводилось за даними УЗД та гістологічних препаратів У 99,1% випадків характер росту ЛМ був вузловим. Аналізуючи анамнестичні дані, було виявлено, що неадекватну і тривалу внутрішньоматкову контрацепцію використовували 47,2% жінок. Консервативне лікування ЛМ проводилось

© Сумський державний університет, 2014

у 88% хворих, проте в більшості випадків воно було малоефективним. Гормонотерапію з приводу розвитку і прогресування гіперпластичного процесу отримували 21,3% жінок, у 18,5% випадків вона мала позитивний ефект, але він виявлявся слабким або нетривалим і зникав після припинення прийому препарату. Беручи до уваги наростання клінічної симптоматики та розвиток ускладнень, 47,2% жінок з ЛМ проводили оперативне лікування.

За даними сімейного анамнезу встановлено, що матері 34,3% жінок також хворіли на лейоміому матки. А в 10,2% хворих серед близької рідні зустрічалася різна онкологічна патологія жіночої репродуктивної системи.

Контрольна група складалася з 84 жінок, у яких відсутність пухлинної патології підтверджувалась шляхом збирання анамнестичних даних, даних УЗД та гінекологічного обстеження. Ці жінки проходили обстеження в Конотопській ЦРЛ імені академіка М. Давидова у зв'язку з лікуванням екстрагенітальної патології. Контрольна група і група хворих на лейоміому відрізнялися за віком: середній вік першої (69,75 ± 8,4 років) був істотно вищим за другу. Остання обставина збільшувала надійність контролю, оскільки зменшувала ймовірність розвитку лейоміоми у пацієнток контрольної групи в майбутніх періодах їхнього життя.

За результатами обстежень суміжними спеціалістами жінок обох груп, встановлено, що серед екстрагенітальної патології частіше зустрічався остеохондроз різних відділів хребта у 78,7% жінок основної та у 69% жінок контрольної груп. Гіпертиреоз - у 51,9% та у 38,1% відповідно. Артеріальна гіпертензія зафіксована у 41,7% жінок з ЛМ та у 73,8% жінок без неї; порушення мозкового чи коронарного кровообігу спостерігалось у 18,5% жінок основної та 35, 7% жінок контрольної груп; варикозне розширення вен – у 45,4% та у 46,4% відповідно. Хронічний бронхіт супроводжував 43,5% жінок з ЛМ та у 63,1% жінок без пухлини. На хронічний пієлонефрит страждали 50,9% жінок основної та у 52,4% жінок контрольної груп. На хронічний гастрит 49,1% та у 53,6% відповідно. Жовчокам'яна хвороба діагностовано у 42,6% хворих та у 52,4% жінок без пухлини. Виразкову хворобу шлунка чи 12-палої кишки - у 38,0% та у 26,2% відповідно.

Жінок із ЛМ і пацієнток контрольної групи, залежно від наявності частої супутньої патології, було поділено на підгрупи: а) за наявністю хронічного обструктивного захворювання легень; б) за наявністю хронічного пієлонефриту в стадії нестійкої ремісії в анамнезі; в) за встановленою артеріальною гіпертензією; г) за проявами порушення мозкового чи коронарного кровообігу.

Визначення 1G/2G-1607 поліморфізму (rs 1799750) гену ММР-1 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції із наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в 2,5% агарозному гелі.

Для генотипування венозну, кров набирали у стерильних умовах в моновети, об'ємом 2,7мл. з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstent», Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі - 20ºС. ДНК із неї виділяли, використовуючи набори «Изоген» (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт 1G/2G-1607 поліморфізму в промоторі гена ММР-1, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sence) 5'TGACTTTTAAAACATAGTCTATGTTCA 3' і зворотнього (antisense) 5' TCTTGGATTGATTTGAGATAAGTCATAGA 3'. Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5– кратного PCR–буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 1,0 ОД Taq– полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації: денатурація – 94ºС (50с), гібридизація праймерів 62,5 ºС (45с), елонгація 72 ºС (1хв.) разом 30 циклів. Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 ºС упродовж 18 годин з 3 ОД рестриктази AluI у буфері Tango такого складу: 3,3 мМ трис–ацетату (рН 7,9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. Якщо в –1607-й позиції гена ММР-1 не містився додатковий один гуанін, ампліфікат, що складався з 269 пар основ, розщеплювався рестриктазою AluI на два фрагменти 241 і 28 пар основ. У разі присутності додаткового гуаніну, сайт рестрикції для AluI втрачався і візуалізувався один фрагмент завдовжки 269 пар основ. Ампліфікати одержаного фрагмента гена ММР-1 після рестрикції ділили в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій, горизонтальний електрофорез (0,1А; 14ОV) проводили протягом 35 хвилин. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою

© Сумський державний університет, 2014

трансілюмінатора ("Біоком", Росія). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 критерієм. Значення $P<0,05$ вважали достовірним.

Результати та їх обговорення.

Генотипування хворих з лейоміомою та пацієнтів контрольної групи за поліморфізмом 1G/2G–1607 гена ММР-1 дало змогу порівняти їх між відповідними підгрупами, утвореними за наявністю і відсутністю такої частої супутньої патології у жінок з ЛМ як хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний пієлонефрит, артеріальна гіпертензія та порушення коронарного чи мозкового кровообігу.

Поділ пацієнтів за наявністю або відсутністю в анамнезі хронічного обструктивного захворювання легень (табл.1), вказав на істотну відмінність в розподілі частот алельних варіантів 1G/2G–1607 поліморфізму між хворими на ЛМ і пацієнтками контрольної групи лише серед жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень (P=0,035). Таким чином, у жінок з ХОЗЛ що мають генотип 2G/2G ЛМ розвивається частіше ніж у носіїв 1G алеля.

Вивчення частоти генотипів за поліморфізмом 1G/2G–1607 гена ММР-1 у пацієнток з наявністю в анамнезі хронічного пієлонефриту (табл.2), виявило істотні відмінності між хворими на ЛМ і пацієнтами контрольної групи тільки серед осіб, що мали клінічні прояви хронічного пієлонефриту в стадії нестійкої ремісії (P=0,034). Серед пацієнток з хронічним пієлонефритом в стації нестійкої ремісії в анамнезі лейоміома матки частіше зустрічається у носіїв генотипу 2G/2G.

Аналіз частоти генотипів за вивченим SNP у пацієнток із діагностованою артеріальною гіпертензією (табл.3) виявив достовірну різницю серед жінок з ЛМ та пацієнток контрольної групи тільки у хворих з підвищеним артеріальним тиском (P=0,042). У пацієнток з артеріальною гіпертензією що мають генотип 2G/2G ризик розвитку лейоміоми вищій ніж у носіїв 1G/1G генотипу.

Артеріальна гіпертензія – це патологія, перебіг якої часто супроводжується серйозними ускладненнями, що проявляються порушенням кровообігу в головному мозку та серці (геморагічні інсульти, інфаркти міокарда).

Нарешті, при порівнянні частоти 1G/2G генотипів у жінок, що мали будь-які прояви порушення мозкового чи коронарного кровообігу різного ступеня важкості, серед жінок основної і контрольної груп (табл.4) достовірна різниця спостерігалася лише серед хворих з ЛМ, що не мали порушенн кровообігу з боку головного мозку чи серця (P=0,030).

Відомо, що інсерція додаткового нуклеотиду гуаніну в положенні –1607 в промоторній ділянці гена ММР-1 створює додатковий сайт для транскрипції в мРНК та веде до посилення продукції про-ММР-1, яка надалі, активуючись певними протеазами, гормонами та цитокінами, стає функціонально активною, здатною забезпечувати деградацію колагенів I, II і III типів. Отже, промотор з інерцією 2G володіє більшою транскрипційною здатністю, ніж варіант промотору 1G.

Одержані нами результати свідчать про те, що існують істотні відмінності в розподілі генотипів за поліморфізмом 1G/2G–1607 гена ММР-1 між хворими з ЛМ та пацієнтками контрольної групи. Ці відмінності, зокрема, є характерними для жінок із ХОЗЛ, хронічним пієлонефритом, артеріальною гіпертензією та у пацієнток, що не мають порушень коронарного чи мозкового кровообігу.

Доведено, що ММР-1 має важливе значення у розвитку злоякісних пухлинних процесів різних органів і систем. Багато таких досліджень присвячено проблемам раку легень, нирок, шлунково- кишкового тракту. Доведено, що наявність 2G алелю пов’язана з ризиком розвитку рака молочної залози та яєчників, а також сприяє інвазивності колоректального рака [15; 16; 17]. Jiang Hu et al. у своїх дослідженнях встановили асоціацію поліморфізму 1G/2G–1607 гена ММР-1 у азіатів хворих на рак легень, тоді як серед кавказців вона не спостерігалась [18].

© Сумський державний університет, 2014

Таблиця 1

Розподіл частоти осіб різних генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена ММР-1 у контрольній групі та у хворих із ЛМ залежно від наявності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)

Генотип	Наявність ХОЗЛ		Відсутність ХОЗЛ	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	12 (22,6)	3 (6,4)	3 (9,7)	6 (9,8)
1G/2G	26 (49,1)	22 (46,8)	18 (58,1)	29 (47,5)
2G/2G	15 (28,3)	22 (46,8)	10 (32,3)	26 (42,6)
	χ^2=6,722; P =0,035		χ^2=1,010; P =0,603	

Примітки: n – кількість осіб; P – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ЛМ.

Таблиця 2

Розподіл частоти осіб різних генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена ММР-1 у контрольній групі та у хворих із ЛМ залежно від наявності хронічного пієлонефриту в стадії нестійкої ремісії

Генотип	Наявність пієлонефриту		Відсутність пієлонефриту	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	11 (25,0)	6 (10,9)	4 (10,0)	3 (5,7)
1G/2G	23 (52,3)	24 (43,6)	21 (52,5)	27 (50,9)
2G/2G	10 (22,7)	25 (45,5)	15 (37,5)	23 (43,4)
	χ^2=6,782; P =0,034		χ^2=0,775; P =0,679	

Примітки: n – кількість осіб; P – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ЛМ.

Таблиця 3

Розподіл частоти осіб різних генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена ММР-1 у контрольній групі та у хворих із ЛМ залежно від наявності артеріальної гіпертензії (АГ)

Генотип	Наявність артеріальної гіпертензії		Відсутність артеріальної гіпертензії	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	11 (17,7)	2 (4,4)	4 (18,2)	7 (11,1)
1G/2G	30 (48,4)	19 (42,2)	14 (63,0)	32 (50,8)
2G/2G	21 (33,9)	24 (53,3)	4 (18,2)	24 (38,1)
	χ^2=6,360; P =0,042		χ^2=3,090; P =0,213	

Примітки: n – кількість осіб; P – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ЛМ.

Відомий зв’язкок поліморфізму гена ММР-1 з патологіями репродуктивної системи. Так, Robert Wenham дослідив зв'язок між поліморфізмом 1G/2G–1607 гена ММР-1 і ризиком розвитку рака яєчників серед великої популяції американок. Було доведено, що у жінок носіїв 2G алеля ризик раку яєчників достовірно вищий, ніж у носіїв 1G алеля [19]. Sugimoto M. et al. в своїх дослідженнях не встановили достовірного зв’язку 1G/2G–1607 поліморфізму гена ММР-1 з розвитком карциноми ендометрія серед жінок у японській популяції [20]. Неоднозначність і малочисельність даних щодо зв’язку 1G/2G–1607 гена ММР-1 з розвитком ЛМ вимагає подальших досліджень у цьому напрямі.

© Сумський державний університет, 2014

Таблиця 4

Розподіл частоти осіб різних генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у контрольній групі та у хворих із ЛМ залежно від наявності симптомів порушення мозкового чи коронарного кровообігу

Генотип	Наявність симптомів порушення		Відсутність симптомів порушення	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	4 (13,3)	3 (15,0)	11 (20,4)	6 (6,8)
1G/2G	16 (53,3)	6 (30,0)	28 (51,9)	45 (51,1)
2G/2G	10 (33,3)	11 (55,0)	15 (27,8)	37 (42,0)
	χ^2=2,850; P =0,241		χ^2=6,998; P =0,030	

Примітки: n – кількість осіб; P – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ЛМ.

Висновки

Результати виконаних нами досліджень показали, що у представників української популяції існує зв'язок між поліморфізмом 1G/2G–1607 гена MMP-1 і розвитком лейоміоми матки. Цей зв'язок виявляє себе, зокрема, у жінок, які мають хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний пієлонефрит у стадії нестійкої ремісії, артеріальну гіпертензію та у пацієнток, що не мають порушень мозкового чи коронарного кровообігу.

References (список літератури)

1. Wichlaewa EM. Rukovodstvo po endokrinnoi gynekologii [Guide endocrine gynecology]. Medicinskoe informacionnoe agenstvo Publ., 2006.463 p.
2. Sidorova IS. Mioma matki (sovremennie aspekty etiologii, patogenesa, klassifikacii i profilaktiki) [Mioma matki]. M. Medicinskoe informacionnoe agenstvo Publ., 2003.256 p.
3. Tichomirov AL, Lubnin DM. Mioma matki [Mioma matki]. M. Medicinskoe informacionnoe agenstvo Publ., 2006.176 p.
4. Dolzhikow AA, Churnosow MI, Pachomow SP. [Molecular genetic prognostic factors smooth muscle tumors of the uterus: the role of matrix metalloproteinases]. NIU BelGU Chelovek I ego zdorowie. 2012;2:138-146.
5. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S. et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. Nature. 1980;284:67-68.
6. Birkedal-Hansen H[1], Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA. Matrix metalloproteinases: a review. Crit Rev Oral Biol Med. 1993;4(2):197-250.
7. Matsumura S, Oue N, Kitadai Y, Chayama K, Yoshida K, et al. A single nucleotide polymorphism in the MMP-1 promoter is correlated with histological differentiation of gastric cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130(5):259-265.
8. Baroneza J, Santos A, Massa B, Munhoz F, Fernand es T, Santos M. MMP-1 promoter genotype and haplotype association with posterior tibial tendinopathy. Gene 2014;547(2):334-7.
9. Zitka O, Kukacka J, Krizkova S, Huska D, Adam V, Masarik M, Prusa R and Kizek R. Matrix Metalloproteinases. Current Medicinal Chemistry. 2010;17:3751-3768.
10. Snarskaya ES, Molochkov VA, Frank GA, Zavalishina LE. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in basal cell and metatypical cancer of the skin. Ark. Pathol. 2005;67(3):14-16.
11. Xiao X, Wang X, Zang D. MMP1-1607 1G/2G polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. Tumour Biol 2012;33(6):2385-92.
12. Zhu Y[1], Spitz MR, Lei L, Mills GB, Wu X. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility. Cancer Res. 2001;61(21):7825-9.
13. Hirata H, Naito K, Yoshihiro S, Matsuyama H, Suehiro Y, Hinoda Y. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter is associated with conventional renal cell carcinoma. Int J Cancer 2003;106(3):372-374
14. Shiozawa J[1], Ito M, Nakayama T, Nakashima M, Kohno S Expression of matrix metalloproteinase-1 in human colorectal carcinoma. Mod Pathol. 2000;13(9):925-33.
15. Przybylowska K, Zielinska J, Zadrozny M, Krawczyk T, Kulig A, Wozniak P, Rykala J, Kolacinska A, Morawiec Z, Drzewoski J and Blasiak J. An association between the matrix metalloproteinase 1 promoter gene polymorphism and lymphnode metastasis in breast cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2004;23:121-125.

© Сумський державний університет, 2014

16. Kanamori Y, Matsushima M, Minaguchi T, Kobayashi K, Sagae S, et al. Correlation between expression of the Matrix metalloproteinase-1 gene in ovarian cancers and an insertion/deletion polymorphism in its promoter region. Cancer Res. 1999;59(17):4225-7.
17. Ghilardi G, Biondi ML, Mangoni J, Leviti S, DeMonti M, Guagnellini E, Scorza R. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism 1G/2G is correlated with colorectal cancer invasiveness. Clin Cancer Res. 2001;7(8):2344-6.
18. Jiang Hu, Jun Pan, Zhi-Guo Luo. MMP1 rs1799750 single nucleotide polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(12):5981-4.
19. Wenham RM, Calingaert B, Ali S, McClean K, Whitaker R, Bentley R, Lancaster JM, Schildkraut J, Marks J, Berchuck A. Matrix metalloproteinase-1 gene promoter polymorphism and risk of ovarian cancer. *J Soc Gynecol Investi*. 2003;10(6):381-7.
20. Sugimoto M, Kennedy S, Deguchi M, Ohara N, Maruo T. Matrix metalloproteinase-1 and -9 promoter polymorphisms and endometrial carcinoma risk in a Japanese population. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 11/2006;13(7):523-9.

(received 12.11.2014, published online 23.12.2014)

(отримано 12.11.2014, опубліковано 23.12.2014)

© Сумський державний університет, 2014