

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

Савченко Інна Миколаївна

УДК: 618.141-006.03-06-575.113.1:576.311.32:577.112.85:577.15(043.5)

**ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ МАТРИКСНИХ
МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ З ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ТА
МЕХАНІЗМАМИ РОЗВИТКУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Науковий керівник:

Атаман Олександр Васильович,

професор, доктор медичних наук

Суми - 2016

ЗМІСТ

	Стр.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	14
1.1. Сучасні погляди на етіологію і патогенез доброякісних пухлин матки	14
1.1.1. Фактори ризику лейоміоми матки	15
1.1.2. Молекулярно-генетичні механізми розвитку доброякісних пухлин матки	22
1.2. Матриксні металопротеїнази та їхнє патогенетичне значення.....	28
1.2.1. Роль матриксних металопротеїназ у розвитку пухлин	29
1.2.2. Матриксна металопротеїназа 1, зв'язок поліморфізмів її гена з розвитком патологічних процесів і хвороб	34
1.2.3. Матриксна металопротеїназа 9, роль поліморфізмів її гена в патології	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу	42
2.2. Методи досліджень	45
2.2.1. Молекулярно-генетичні методи	45
2.2.2. Методи статистичного аналізу	48
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАГАЛЬНИХ І РЕПРОДУКТИВНО- ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН МАТКИ У ХВОРИХ З ЛЕЙОМІОМОЮ І ЖІНОК КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ.....	51
3.1. Загальна клінічна характеристика пацієток з лейоміомою матки і жінок контрольної групи	51
3.2. Характеристика факторів ризику лейоміоми матки у пацієток з пухлиною і жінок контрольної групи	54

3.3. Фактори ризику доброякісних пухлин матки у пацієток з різними характеристиками лейоміоми58

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМУ 1G/2G-1607 ГЕНА *MMP-1* З РОЗВИТКОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ, ОСНОВНИМИ ФАКТОРАМИ ЇЇ РИЗИКУ, ПЕРЕБІГОМ ТА КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ65

4.1. Частота поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у пацієток основної і контрольної груп, визначення впливу варіантів цього гена на виникнення лейоміоми матки та деякі антропометричні показники і показники крові65

4.2. Зв'язок варіантів гена *MMP-1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 із загальними факторами ризику лейоміоми матки69

4.3. Зв'язок варіантів гена *MMP-1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 з репродуктивним та гінекологічним статусом жінок основної і контрольної груп78

4.4. Вплив поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP-1* на деякі клінічні характеристики і перебіг лейоміоми матки87

РОЗДІЛ 5. ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ C-1562T ГЕНА *MMP-9* З РОЗВИТКОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ, ОСНОВНИМИ ФАКТОРАМИ ЇЇ РИЗИКУ, ПЕРЕБІГОМ ТА КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ.....91

5.1. Частота поліморфізму C-1562T гена *MMP-9* у пацієток основної і контрольної груп, визначення впливу варіантів цього гена на виникнення лейоміоми матки та деякі антропометричні показники і показники крові91

5.2. Зв'язок варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом C-1562T із загальними факторами ризику лейоміоми матки94

5.3. Зв'язок варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом C-1562T з репродуктивним та гінекологічним статусом жінок основної і контрольної груп101

5.4. Вплив поліморфізму С-1562Т гена <i>ММР-9</i> на деякі клінічні характеристики і перебіг лейоміоми матки	106
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	110
ВИСНОВКИ	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	124

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГПМ – гіперполіменорея;
ГМК – гладенькі м'язові клітини;
ЕШМ – ектопія шийки матки;
КШМ – конізація шийки матки;
ЗПД – запальні процеси додатків матки;
ІМТ – індекс маси тіла;
ЛМ – лейоміома матки;
СШЛ – синдром Штейна-Левенталя;
УЗД – ультразвукове дослідження;
ФР – фактори ризику;
OR – odds ratio;
MMPs – матриксні металопротеїнази;
MMP-1 – матриксна металопротеїназа 1-го типу;
MMP-1 – ген матриксної металопротеїнази 1-го типу;
MMP-9 – матриксна металопротеїназа 9-го типу;
MMP-9 – ген матриксної металопротеїнази 9-го типу;
PAR – proteinase-activated receptor;
PCR – polymerase chain reaction;
RFLP – restriction fragment length polymorphism;
SNP – single nucleotide polymorphism;
VEGF – vascular endothelial growth factor.

ВСТУП

Актуальність теми

Лейоміома матки – доброякісне пухлинне утворення, що розвивається з гладеньких м'язових клітин цього органа, – є однією з найпоширеніших хвороб жінок і посідає перше місце серед гінекологічних захворювань. За даними проекту глобального дослідження стану здоров'я людей, 171 млн. жінок у світі мають цю недугу [135]. В економічно розвинених країнах від 20% до 80% жінок віком до 50 років є носіями міоми матки [22, 105, 220], а в країнах пострадянського простору частота цієї пухлини складає 12-25% від усіх гінекологічних хвороб і досягає максимуму в пізньому репродуктивному і пременопаузальному віці [4, 5, 15]. При цьому викликає тривогу те, що останніми роками кількість хворих на лейоміому матки зростає у жінок раннього репродуктивного віку.

З приводу міоми матки виконують до 50-70% оперативних втручань у гінекологічних стаціонарах, з них переважна більшість припадає на радикальні операції. Соціальна значимість даної проблеми поглиблюється тим, що четверта частина таких операцій проводиться у жінок репродуктивного віку, які ще не встигли реалізувати свою дітородну функцію [14].

Незважаючи на велику поширеність лейоміоми матки та значні зусилля вчених щодо з'ясування її етіології та патогенезу, сьогодні ще немає відчутного прогресу і відповіді на питання про походження та механізми розвитку цієї доброякісної пухлини, а отже, і ефективних засобів її запобігання та консервативного лікування. Єдине, на чому сходяться дослідники і лікарі, – це мультифакторіальність даної хвороби, тобто визнання ролі широкого ряду зовнішніх чинників і спадкової (генетичної) схильності, що вкладається в патофізіологічну концепцію факторів ризику хвороби.

Вагомі здобутки сучасної медично-біологічної науки дають нині можливість вивчати роль генетичних факторів у виникненні і розвитку хвороб на якісно новому, поглибленому рівні. Це стосується і лейоміоми матки. Значення таких досліджень важко переоцінити, оскільки вони важливі як для раннього виявлення пухлини в групах ризику, так і для ефективного добору лікувальних засобів з урахуванням генетичних особливостей організму.

Відкриття і вивчення явища однонуклеотидного поліморфізму генів (SNP) показало, що заміна певних азотистих основ у певних місцях генів, що мають стосунок до розвитку патологічних процесів, може бути важливим чинником спадкової схильності до хвороб, у тому числі і пухлинного походження. Сьогодні зв'язок різних алельних поліморфізмів великої кількості генів, причетних, на думку авторів, до патогенезу лейоміоми, вивчається в багатьох країнах світу [7, 9, 23, 25, 30, 63, 64, 74, 196, 203].

У центрі уваги таких досліджень перебувають гени, з якими пов'язують різні патогенетичні ланки доброякісного пухлинного росту, а саме: продукування і рецепцію гормонів та факторів росту, передавання регуляторних сигналів через відносно прості внутрішньоклітинні посередники (цАМФ, іони кальцію, фосфоліпідні месенджери) і складні каскадні ферментні реакції; запуск і припинення клітинного поділу, апоптоз, власне здійснення проліферативного процесу, забезпечення його ангиогенезом і супроводження утворенням фіброзної капсули тощо [49, 63, 84, 156].

Нині відомо, що залучення структур тканин до формування пухлин різного походження тісно пов'язано з функціонуванням ферментів матриксних металопротеїназ, що здійснюють гідролітичне розщеплення компонентів сполучної тканини [85, 95]. Результати численних досліджень показали, що поліморфізм генів, які кодують структуру цих ферментів, має зв'язок зі спадковою схильністю до цілого ряду недуг і патологічних процесів, у тому числі злоякісних і доброякісних новоутворів [51,62, 92, 213,

238]. Що стосується лейоміоми матки, то таких робіт обмаль [132, 188], що й спонукало нас до проведення власних досліджень.

Зважаючи на велику кількість представників сімейства матриксних металопротеїназ, нами обрано для вивчення два ензими: *MMP-1* і *MMP-9*, з функціонуванням яких пов'язують патогенез багатьох патологічних процесів. Гени кожного з них мають велику кількість поліморфних варіантів, проте найчастіше асоційованими з хворобами є поліморфізми 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і C-1562T гена *MMP-9*. Саме цим і був зумовлений наш вибір варіантів пошуку зв'язку лейоміоми матки з генетично-молекулярними чинниками організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертацію виконано відповідно до плану наукових досліджень Сумського державного університету МОН України. Вона є самостійним фрагментом науково-дослідної теми «Значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб людини» (№ державної реєстрації 0114U006297).

Мета і завдання дослідження

Мета роботи полягала у з'ясуванні ролі одонуклеотидного поліморфізму генів матриксних металопротеїназ *MMP-1* та *MMP-9* у патогенезі лейоміоми матки та у визначенні можливого внеску поліморфних варіантів цих генів у розвиток доброякісного пухлинного процесу в жінок з різними факторами ризику.

Відповідно до мети дослідження у роботі було поставлено такі завдання:

1. Визначити частоту показників, що характеризують загальні і репродуктивно-гінекологічні фактори ризику лейоміоми матки у жінок основної і контрольної груп, проаналізувати їх з урахуванням окремих характеристик доброякісного пухлинного процесу.

2. Встановити частоту поліморфізмів 1G/2G-1607 гена *MMP-1* та C-1562T гена *MMP-9* у жінок основної і контрольної групи. Проаналізувати зв'язок лейоміоми матки з поліморфними варіантами цих генів.

3. Провести дослідження асоціації алельних варіантів гена *MMP-1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 і гена *MMP-9* за поліморфізмом C-1562T із загальними ендогенними та екзогенними факторами ризику лейоміоми матки.

4. Дослідити зв'язок поліморфних варіантів генів *MMP-1* та *MMP-9* з репродуктивно-гінекологічним статусом жінок основної і контрольної груп.

5. Проаналізувати вплив одонуклеотидних поліморфізмів 1G/2G-1607 гена *MMP-1* та C-1562T гена *MMP-9* на клінічні характеристики і перебіг доброякісного пухлинного процесу в матці.

Об'єкт дослідження – причини і механізми розвитку доброякісних пухлин матки.

Предмет дослідження – участь генетичних чинників (поліморфізму генів матриксних металопротеїназ) у розвитку лейоміоми матки .

Методи дослідження: клінічні, молекулярно-генетичні, методи статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше встановлено частоту алелів і розподіл генотипів за поліморфізмами 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і C-1562T гена *MMP-9* у представників української популяції. Показано, що у хворих на лейоміому матки і жінок, що не мають цієї пухлини, співвідношення трьох можливих поліморфних варіантів гена *MMP-1* істотно відрізняється.

Уперше виявлено асоціацію між алельним поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і розвитком лейоміоми матки. Показано, що ризик доброякісного пухлинного процесу в міометрії у гомозигот за 2G-алелем у 3,2 раза вищий,

ніж у гомозигот за алелем 1G. Водночас зв'язку поліморфізму C-1562T гена *MMP-9* з розвитком хвороби не виявлено.

Показано, що відмінності в розподілі генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у пацієток з лейоміомою матки і осіб без пухлини залежать від наявності чи відсутності загальних ендо- і екзогенних факторів ризику, а саме: цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового і коронарного кровообігу, Rh-фактору, наявності близьких родичів з онкологічними хворобами.

Встановлено, що розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* істотно відрізняється у пацієток з лейоміомою матки і жінок без пухлини тільки в тих осіб, у яких менархе з'явилася у віці до 15 років; що не мають гіперполіменореї; у яких, за даними анамнезу, були ектопія шийки матки, її конізація, запальні процеси в додатках матки, синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці.

З'ясовано, що співвідношення генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* істотно відрізняється у пацієток з різною локалізацією пухлинних вузлів. За інтрамурального і субсерозного їх розташування частота гетерозигот і гомозигот за 2G алелем вища, ніж при субмукозній локалізації пухлини.

Практичне значення одержаних результатів

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Одержані результати та висновки розширюють наукові уявлення про роль генетичного поліморфізму в патогенезі доброякісних пухлин матки, зокрема лейоміоми.

Дані про асоціацію 1G/2G-1607 гена *MMP-1* з лейоміомою матки можуть бути використані для прогнозування ймовірності розвитку хвороби в пацієнтів, що мають різні загальні і репродуктивно-гінекологічні фактори ризику пухлини. Встановлення осіб, генетично схильних до лейоміоми матки, сприятиме профілактиці і ранньому виявленню хвороби, що матиме значний соціально-економічний ефект.

Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджено у науково-дослідну роботу і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, на кафедрі фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету МОН України.

Особистий внесок здобувача

Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертації, сформульовано мету і завдання роботи, розроблено та обґрунтовано план досліджень. Здобувачем особисто здійснено відбір, клінічне обстеження жінок основної і контрольної груп. Роботи з генотипування пацієнток за досліджуваними поліморфізмами проведено в науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету (науковий керівник – проф. О.В. Атаман, завідувач лабораторії – проф. В.Ю.Гарбузова). Особисто автором створено базу даних пацієнтів, статистично опрацьовано та проаналізовано одержані результати, написано всі розділи дисертації та сформульовано висновки, а також підготовлено матеріали до публікації.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації повідомлено і обговорено на VII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», м. Тернопіль (2014 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії», м. Харків (24-25 жовтня 2014 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Стан та перспективи розвитку медицини в Україні», м. Київ (20-21 листопада 2014 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах», м.

Дніпропетровськ (16-17 січня 2015 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: Сучасні тенденції та фактори розвитку», м. Львів (30-31 січня 2015 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», м. Запоріжжя (26-27 березня 2015 р.); 69-й науково-практичній конференції студентів та молодих учених з міжнародною участю: «Актуальные проблемы современной медицины и фармации», м. Мінськ, Республіка Білорусь (15-17 квітня 2015 р.); X науково-практичній конференції молодих учених та студентів ТГМУ ім. Абу Алі Ібн Сіна з міжнародною участю: «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику», м. Душанбе, Таджикистан (2015 р.); III Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», м. Суми (2015 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», м. Одеса (22-24 квітня 2015 р.); XIX Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяченому пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л.Я. Ковальчука, м. Тернопіль (27-29 квітня 2015 р.); Науково-практичній конференції «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики», м. Одеса (22-23 травня 2015 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук», м. Київ (5-6 червня 2015 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні». – Організація наукових медичних досліджень «Salutem», м. Дніпропетровськ (12-13 червня 2015 р.); IV Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – м. Суми (21 квітня 2016 р.).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з них 1 стаття в закордонному виданні, що обліковується наукометричною базою Scopus, 4 – у фахових виданнях, решта – у матеріалах і тезах конгресів та конференцій. 15 наукових робіт опубліковано за одноосібної участі автора.

Обсяг і структура дисертації

Дисертацію викладено на 151 сторінці (основний обсяг становить 123 сторінки). Вона має такі розділи: вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки. Список літератури містить 238 джерел (18 – кирилицею, 220 – латиницею). Роботу ілюстровано 53 таблицями, 15 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні погляди на етіологію і патогенез доброякісних пухлин матки

Лейоміома матки (ЛМ) (син.: міома, фіброма, фіброміома матки; англ.: uterine fibroids, uterine leiomyoma, myoma, fibromyoma, fibroleiomyoma) – це доброякісна пухлина, що виникає у середньому м'язовому шарі матки і розвивається з єдиної, первинно зміненої гладкої м'язової клітини (ГМК), тобто має риси моноклонального походження.

Як і всі доброякісні пухлини, ЛМ характеризується збереженням основних, типових для даної тканини, морфологічних, функціональних та біохімічних характеристик (відсутність анаплазії); відносно повільним ростом, що має характер експансивного. Сутність останнього полягає в тому, що пухлинні клітини не проникають у прилеглі здорові тканини – цьому перешкоджає наявність сполучнотканинної (фіброзної) капсули, основним елементом якої є колагенові волокна [2]. Стан останніх, а отже й інтенсивність експансивного росту, багато в чому залежить від активності матриксних металопротейназ (ММП), що стали об'єктом наших досліджень. Не безпідставним є припущення, що за певних властивостей фіброзної капсули (напр., погана податливість, розтяжність тощо) ріст пухлини може припинитися – навіть за наявності потужних сигналів до мітотичного поділу.

ЛМ може мати різну локалізацію, а тому за цією ознакою розрізняють три основні форми пухлини; (а) субмукозну, (б) інтрамуральну і (в) субсерозну. Від локалізації ЛМ багато в чому залежить клінічна симптоматика хвороби. Найчастішими ознаками недуги є тривалі сильні менструальні кровотечі, відчуття тиску внизу живота, болі в поперековій частині спини, часті позиви до сечовипускання, утруднене випорожнення сечового міхура та багато інших. Проте, у багатьох випадках ЛМ має

безсимптомний перебіг. Верифікацію діагнозу здійснюють на підставі ультразвукового дослідження малого тазу. Цей метод дає можливість визначати розмір, кількість і локалізацію пухлинних вузлів.

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці і лікуванні ЛМ, до сьогодні відкритими залишаються питання етіології і патогенезу цієї пухлини. У багатьох клініках і лабораторіях світу численні дослідження показали, що до виникнення і розвитку доброякісних новоутворень матки має стосунок велика кількість як зовнішніх, так і внутрішніх чинників, дія яких може опосередковуватися через гуморальні і молекулярно-генетичні механізми.

1.1.1. Фактори ризику лейоміоми матки

Нездатність сучасної науки проводити чітке розмежування між причинами хвороб та умовами їх виникнення спричинилася до виникнення концепції факторів ризику [2], яка має повне право на існування, якщо йдеться про лейоміому матки. Багаторічні спостереження практичних лікарів, результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що немає одного єдиного чинника, якого можна було б вважати за причину ЛМ. Натомість існує велика кількість факторів, щодо яких виявлено залежність між їхнім впливом та ймовірністю виникнення ЛМ. Їх то ми й будемо називати факторами ризику (ФР).

Зважаючи на значну кількість різних за своєю суттю і походженням факторів ризику ЛМ, видається доцільним розділити відомі сьогодні ФР на кілька груп: загальні ендогенні, акушерсько-гінекологічні та фактори зовнішнього середовища (екзогенні). З другого боку, одна частина цих факторів є такою, що не підлягає модифікації (напр.; вік, спадковість), а друга – може бути об'єктом впливу з метою запобігання недузі [14, 22, 76, 220].

1. Загальні ендogenous фактори ризику ЛМ.

Загальними ФР можна назвати ті, що стосуються організму в цілому, основних його властивостей і характеристик. Серед найбільш доведених: вікова категорія, спадковість, етнічні фактори, надмірна маса тіла, особливості харчування та деякі інші.

1. Передменопаузальний вік. Проведені за кордоном, розгорнуті епідеміологічні дослідження показали, що ймовірність розвитку ЛМ істотно зростає зі збільшенням віку жінок, що перебувають в періоді пременопаузи. За даними Laughlin et al. [105], показник кумулятивної захворюваності на ЛМ у жінок білої раси зростає з 20 до 60% у віковому проміжку від 35 до 50 років. Після 50-річного віку цей показник змінюється мало, а тому жінок у постменопаузальному періоді можна віднести до групи з низьким ризиком розвитку ЛМ [105]. Зменшення ризику ЛМ у жінок після менопаузи було продемонстровано і в більш ранніх дослідженнях, зокрема Parazzini [151]. Хоча, як і чому змінюється наявна нелікована ЛМ у жінок у постменопаузі, враховуючи істотні зрушення гормонального статусу організму, вивчено мало [66]. Проте, факт певної регресії міоматозних вузлів після настання менопаузи добре відомий [76].

2. Расова належність. У численних роботах встановлено, що у жінок негроїдної раси, зокрема афроамериканок, захворюваність на ЛМ в одних і тих же вікових категоріях є значно вищою, ніж у представниць білої раси [76, 105, 148, 179, 220]. Результати ультразвукового скринінгу американок негроїдної і білої рас показали, що в перших поява і розвиток ЛМ настає на 10-15 років раніше, ніж у других [104]: у афроамериканок – після 20-25 років, у жінок білої раси – після 35. Чому це так – досі не зрозуміло. У проекті Uterine Fibroid Study [68] вивчався даний феномен з урахуванням інших відомих сьогодні факторів ризику ЛМ: недостатності вітаміну D, стресу, чинників зовнішнього середовища, генетичної схильності. При однаковому впливові всіх цих ФР на організм жінок більш висока вразливість афроамериканок до ЛМ залишалася незмінною. У віці 50 років показник

кумулятивної захворюваності у них сягав 80% , що було майже на 20% вище, ніж у представниць білої раси [105].

3. Спадковість. Відповідь на питання про роль спадкової схильності у виникненні ЛМ до останнього часу ґрунтувалася на чотирьох базових групах досліджень. Такими були (а) вивчення етнічної схильності до доброякісних пухлин матки, (б) порівняння близнюків, (в) аналіз сімейних історій, (г) зв'язок зі спадковими синдромами.

Дані про більш високу схильність жінок африканського походження в США до ЛМ було наведено вище.

Ряд досліджень стосувався порівняння монозиготних і дизиготних близнюків стосовно схильності до ЛМ. В одному з них, на підставі даних гістеректомії, встановлено, що конкордантність щодо ЛМ в однайцевих близнюкових пар була вдвічі вищою, ніж у двояйцевих [193]. Схожі результати було одержано і в популяції фінських жінок (проект "Finnish Twin Cohort Study") [119].

Вивчення сімейної схильності до ЛМ проводилося ще з 30-х років минулого століття. Першою вважається робота німецьких дослідників Winkler і Hoffmann (1938), у якій було встановлено, що ризик ЛМ зростає в 4,2 рази у дочок, матері яких були хворі на цю пухлину [219]. Подібну закономірність виявлено і в російській популяції при вивченні дочок [205] і сестер хворих на ЛМ жінок [101]. За даними Schwarz et al. (2000), у західному регіоні США (штат Вашингтон) захворюваність на ЛМ у жінок, матері чи сестри яких мали цю пухлину, вдвічі більша, ніж у пацієнток контрольної групи [180].

Нарешті, встановлено спадкове походження досить рідкісної вродженої хвороби – множинного лейоміоматозу (МЛМ), відомої ще як Reed's Syndrome [75, 167, 190]. Ця недуга виявляє себе появою множинних лейоміом у шкірі і матці. Аналіз родоводів показав, що вона передається за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю.

Генетичні дослідження, проведені у Фінляндії, виявили ділянку хромосоми – 1q42.3-q43, зі змінами в якій пов'язують виникнення МЛМ [21, 100, 106]. Досліджуючи в подальшому цю ділянку, учені виявили лише одну мутацію в ній – у гені фумаратгідратази (ФГ), що стало досить несподіваним, оскільки цей ензим є обов'язковим компонентом циклу трикарбонових кислот – основного постачальника енергії для клітин [191]. Далі, з'ясувалося, що ген ФГ діє як ген-супресор пухлинного росту, бо відсутність у геномі його "дикого" алеля часто виявляють у клітинах лейоміом і раку нирок [21, 100, 191].

Розвиток ЛМ характерний також і для деяких інших генетично зумовлених хвороб: синдрому Альпорта, синдрому Протея, синдрому Ковдена [57].

Починаючи з 2000-х років, стали проводитися дослідження асоціацій однонуклеотидного поліморфізму генів у розвитку пухлинного процесу, у тому числі і ЛМ. Даний аспект проблеми має безпосередній стосунок до нашої роботи і буде обговорено окремо.

4. Індекс маси тіла (ІМТ). Як показано в цілому ряді досліджень, проте не у всіх, збільшення індексу маси тіла асоційоване з підвищенням ризику ЛМ. Результати 12-річного спостереження медичних сестер у США (the Nurses' Health Study) показали, що ризик ЛМ нелінійно зростає зі збільшенням ІМТ [189]. У представниць негроїдної раси такий вплив ІМТ більш виражений, ніж у білих американок. Водночас, за даними ультразвукового скринінгового дослідження (Uterine Fibroid Study), зв'язку між ІМТ та ризиком ЛМ немає [32].

Дані про те, що підвищений ІМТ збільшує ймовірність виникнення ЛМ, наводяться в роботах італійських [151] та японських дослідників [187]. У пременопаузальному періоді ризик ЛМ у жінок з ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²) у 2-3 рази вищий, ніж у жінок з нормальним індексом. У жінок юного і молодого віку такого зв'язку не виявлено [222].

II. Репродуктивно-гінекологічні фактори ризику ЛМ.

До таких власне можна віднести ті, що пов'язані з характеристиками статевої функції організму жінок.

1. Ранній вік настання першої менструальної кровотечі (менархе). Встановлено вірогідну обернену залежність між віком, у якому сталася менархе, і ризиком ЛМ. Так, Marshall et al. [126] наводять дані про те, що ризик ЛМ зростає у тих жінок, у яких менархе настала у віці 10 і менше років: показник відносного ризику (ВР) становив 1,24 при порівнянні з жінками, у яких менструації почалися у віці 12 років. Натомість жінки з віком настання менархе 16 і понад років мали низький ризик міоми (ВР=0,68).

На думку Schwartz et al. [180], ранній початок менструального циклу може збільшувати кількість клітинних поділів у міометрії в репродуктивному віці, а отже, і ймовірність мутацій у генах, що мають стосунок до контролю проліферації ГМК матки.

Слід, однак, зазначити, що не у всіх роботах вдалося виявити статистично значиму асоціацію менархе з ризиком ЛМ [60, 152, 178].

2. Народжуваність дітей. У численних дослідженнях вдалося встановити зв'язок між народжуваністю дітей та ймовірністю розвитку доброякісних пухлин матки [31, 118, 151, 221]. Загалом виявлену закономірність можна окреслити рядом таких асоціацій [76, 105, 148, 179, 220]:

а) у жінок, які народжували, ризик ЛМ набагато менший, ніж у тих, що ніколи не народжували;

б) відносний ризик ЛМ істотно зменшується зі збільшенням кількості пологів;

в) перші пологи у більш пізньому віці мають більшу протективну дію щодо ЛМ, якщо порівнювати з більш раннім віком;

г) що менше часу пройшло після останніх пологів, то менший ризик ЛМ.

Для пояснення виявлених закономірностей висувають припущення, що вагітність значно зменшує вплив на матку не задіяних у фізіологічних

процесах естрогенів. З другого боку, при інфертильності, що характеризується ановуляторним циклом, має місце довготривала циркуляція естрогенів та їх дія, прямо не пов'язана з дітородною функцією.

3. Оральні контрацептиви (ОК). Питання про зв'язок оральної контрацепції з ризиком ЛМ досі залишається відкритим. В огляді Flake [76], проаналізовано велику кількість літературних джерел, що містять суперечливі висновки з цієї проблеми. Так, за одними даними, використання ОР збільшує ймовірність розвитку ЛМ [89], за іншими – ніяк не впливає на цей процес [153, 178]. І нарешті, є роботи, у яких показано протективний ефект ОР щодо доброякісних пухлин міометрія матки [166, 174].

В останніх ґрунтовних дослідженнях (Uterine Fibroid Study) загалом не виявлено асоціації між застосуванням ОК і ЛМ [105]. Ризик міоми матки дещо збільшується тільки тоді, коли ОК використовували у віці до 17 років [124, 221].

4. Замісна терапія статевими гормонами (ЗТСГ). У жінок з ЛМ після настання менопаузи відбувається ущільнення і поступове зменшення пухлинних вузлів [76]. Проте, при застосуванні ЗТСГ (естрогенів без прогестинів) цей процес не тільки не відбувається, а навпаки, відзначається тенденція до посилення росту міоми [173]. Додавання до ЗТСГ прогестинів не зменшує ризик прогресування ЛМ [56, 72, 158]. Слід, однак, зазначити, що є роботи, у яких не виявлено впливу ЗТСГ на розміри міоматозних вузлів у жінок після менопаузи [55, 61].

Крім наведених вище чотирьох основних чинників виділеної категорії факторів ризику ЛМ, в літературі обговорюється і цілий ряд інших. Серед них: значні за втратою крові менструації (гіперполіменорея), висока частота медичних абортів, запальні хвороби статевих органів, пізній початок статевого життя і (або) його нерегулярність тощо [4, 5]. Проте, крім окремих спостережень, жодних наукових доказів щодо значення наведених вище факторів у розвитку ЛМ немає.

III. Екзогенні фактори ризику ЛМ.

До цієї групи можна віднести чинники зовнішнього середовища, що мають безпосередній вплив на розвиток ЛМ, або діють опосередковано через обговорені вище ФР. Їх вивчено недостатньо, щоб можна було робити якісь остаточні висновки [76, 105, 148, 179, 220]. А тому, завершуючи цю частину огляду літератури, ми обмежимося тільки переліком тих зовнішніх факторів, які можуть бути об'єктом подальших досліджень:

а) характер дієти. Споживання м'яса (особливо яловичини), здається, збільшує ризик ЛМ, тимчасом як вегетаріанська дієта має протективні властивості щодо міоми [52];

б) куріння. Ця шкідлива звичка, на диво, зменшує майже удвічі ризик ЛМ [154]. Проте, більш сучасні ґрунтовні дослідження (Uterine Fibroid Study) не виявили асоціації між фактом куріння і розвитком ЛМ [221]. На результати попередників могла істотно впливати недосконалість використаних методів епідеміологічного аналізу;

в) алкоголь і кава. Японські дослідники показали, що вживання алкоголю позитивно корелює з ризиком ЛМ [137]. У жінок віком до 35 років кава (3 чашки, або 500 мг кофеїну, на день) збільшує ймовірність доброякісних пухлин матки [221];

г) стрес. Тривалі емоційні перевантаження можуть збільшувати ризик ЛМ [105], проте даних в літературі щодо цього недостатньо;

д) фізичне навантаження. Ризик ЛМ менший у тих жінок, хто регулярно займався фізичною культурою і спортом [76];

е) вірусні інфекції. Сьогодні з'являються роботи, у яких досліджується асоціація вірусних інфекцій з розвитком доброякісних пухлин матки [105]. Стосовно кінцевих результатів цих досліджень говорити ще зарано;

є) атерогенні фактори. Вони привернули до себе увагу через схожість походження гладком'язових пухлин матки і атеросклеротичних бляшок. Було вивчено кореляцію між деякими факторами ризику атеросклерозу і ймовірністю розвитку ЛМ [71]. Установлено, що у пацієток до 35 років, які

мали підвищений артеріальний тиск і одержували гіпотензивну терапію більше 5 років, ризик ЛМ збільшувався в 2,1 раза.

Таким чином, наведені в цій частині огляду літератури дані свідчать про те, що проблема етіології і факторів ризику ЛМ ще далека до свого розв'язання.

1.1.2. Молекулярно-генетичні механізми розвитку доброякісних пухлин матки

Незважаючи на значну кількість епідеміологічних, клінічних, лабораторних і експериментальних досліджень доброякісних новоутворень, проблема патогенезу лейоміоми матки залишається далекою до остаточного свого розв'язання.

Відповідно до загальних закономірностей пухлинного процесу розвиток ЛМ проходить дві стадії: (1) ініціацію, тобто перетворення (трансформацію) нормальної клітини в пухлинну, і (2) промоцію – проліферацію змінених клітин, що веде до росту пухлини [2].

За допомогою класичних генетичних маркерів (зокрема ізоферментних форм глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) було доведено моноклональний характер міоматозних вузлів, тобто те, що всі клітини пухлини походять з однієї єдиної клітини [113, 192]. Таке твердження є справедливим і для випадків множинної ЛМ.

На сьогодні наукові уявлення про патогенез ЛМ можна об'єднати в три основні групи. Усі вони намагаються в той чи той спосіб пояснити причини трансформації ГМК і механізми подальшої посиленої проліферації.

І. *Гормональна концепція*. Її представники, ґрунтуючись на численних клінічних спостереженнях і даних лабораторних досліджень, провідну роль у виникненні і розвитку ЛМ відводять жіночим статевим гормонам (ЖСГ) – естрогенам і в меншій мірі прогестерону [57, 76, 97, 105, 131, 148, 179, 192, 220]. Порухення будь-якої ланки ендокринної регуляції (центральної, власне

залозистої, периферичної), що ведуть до збільшення вмісту СЖГ в міометрії або зменшення чутливості ГМК до цих гормонів, можуть стати факторами як ініціації, так і промоції пухлинного процесу.

ЖСГ, значно збільшуючи мітотичну активність ГМК матки, підвищують ймовірність спонтанних мутацій – і в тому числі тих, що можуть впливати на процеси клітинного поділу [76].

Вплив естрогенів і прогестерону на проліферацію ГМК може здійснюватися як безпосередньо через відповідні ядерні рецептори і внутрішньоклітинні трансмітери, так і опосередковано – через стимулювання утворення і секреції міоцитами та фібробластами факторів росту [122, 168].

II. *Концепція відповіді на ушкодження (response to injury)*. Різні чинники (екзо- і ендogenous походження), що спричиняються до ушкодження ГМК, зумовлюють захисну компенсаторну реакцію – утворення і вивільнення тканинних факторів росту (ФР), які через стимулювання проліферативних процесів мають забезпечити відновлення клітинного складу тканини. Під впливом ФР спочатку відбувається зміна фенотипу ГМК – вони втрачають здатність до скорочення, набуваючи властивостей ділитися і продукувати компоненти позаклітинного матриксу. Подібний процес відбувається і в судинній стінці під час атерогенезу: там у результаті ушкодження "контракільний" тип ГМК перетворюється в "модифікований", що зумовлює формування атеросклеротичної бляшки (теорія відповіді на ушкодження Росса [3]).

Найімовірнішим фактором ушкодження ГМК матки може бути ішемія, яка настає в результаті тривалого спазмування артерій під час місячних під впливом потужних вазоконстрикторів, якими є вазопресин і простагландини $F_{2\alpha}$. Синтез як одних, так і других значно посилюється безпосередньо в міометрії в період менструацій [69, 160].

III. *Генетична концепція*. Вона охоплює уявлення про те, що в основі трансформації клітин лежать первинні зміни на рівні геному ГМК. Це можуть бути геномні, хромосомні і генні (точкові) мутації, що виникають

спонтанно або під впливом факторів зовнішнього середовища фізичного, хімічного чи біологічного (віруси) походження.

Роботи, у яких вивчалася роль генетичних чинників у розвитку ЛМ, можна в порядку їх появи об'єднати в ряд груп:

(1) клінічні дослідження. Про них уже йшла мова, коли обговорювалася спадковість як фактор ризику ЛМ. Це вивчення етнічної схильності до доброякісних пухлин матки, порівняння близнюків, аналіз сімейних історій, виявлення зв'язку зі спадковими синдромами;

(2) цитогенетичні дослідження – вивчення каріотипу клітин ЛМ. Було встановлено, що 40-50% міом, видалених під час гістеректомії, містять клітини з різними варіантами хромосомних аберацій [57, 76, 129, 148]. Основними їх типами були:

– t (12,14) (q14-q15; q23-q24) – транслокація, при якій відбувається обмін між хромосомами 12 (ділянки q14-q15) і 14 (ділянки q23-q24) (частота мутації 20%) [111]. Цікавим з точки зору генезу ЛМ є те, що в ділянці 12q14-q15 міститься ген *HMGIC* (*HMGAI*), який кодує ДНК-зв'язувальний білок, що напряду може впливати на транскрипцію генів, а отже, і на процеси клітинного поділу. Водночас у 14q23-q24 ділянці мають свої локуси ген естрогенового рецептора β (*ESR2*) та ген *RAD51L1*, з якими пов'язують здатність ГМК сприймати впливи естрогенів;

– del (7q) – делеція 7-ї хромосоми, що характеризується втратою ділянки q22-q23 (частота 17%) [111]. У цій частині хромосоми містяться важливі для функціонування клітин гени, що кодують цитохром p450, α_2 -ланцюг колагену I типу, *MET*-протоонкоген [148];

– br21. У короткому плечі 6-ї хромосоми з частотою < 5% виявляють усі можливі варіанти хромосомних аберацій: делецію, транслокацію, інверсію, інсерцію [111];

– трисомія 12-ї хромосоми (частота 12%) [144].

Стосовно хромосомних мутацій відкритим залишається питання про їх первинність чи вторинність. Чим вони є: механізмами ініціації пухлинного

процесу чи наслідком посилення проліферативної активності вже трансформованих клітин?

За допомогою сучасних цитогенетичних методів, зокрема секвенування екзому, вдалося встановити найбільш поширені маркери ЛМ. Ними виявилися мутації гена *MED12* (mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12 homolog). Їх знаходять у 70% міоматозних вузлів [120, 129]. Було показано, що *MED12* взаємодіє з β -катеніном – основним ефектором канонічного Wnt-сигнального шляху, і в такий спосіб активує транскрипцію генів-мішеней [98]. Крім того, *MED12* здатен зв'язуватися з REST (repressor element 1 (RE1)-silencing transcription factor) і змінювати властивості останнього сприймати регуляторні впливи на геном та відповідати на них змінами процесів транскрипції [67]. Показано, що в нормальному міометрії і в тканинах ЛМ рівень мРНК REST майже однаковий, проте вміст відповідного білкового продукту в міоматозних вузлах істотно менший [200];

(3) вивчення експресії генів, що можуть мати стосунок до доброякісного пухлинного росту. У 90-х роках минулого століття вчені намагалися виявити гени, з функціонуванням яких пов'язаний розвиток ЛМ [26, 46, 65, 96, 233]. З цією метою досліджували експресію цілої низки генів-кандидатів, порівнюючи її у вузлах міоми і у навкружних здорових тканинах, у клітинах ЛМ і в клітинах злоякісних новоутворень – лейоміосарком. Такими, зокрема, були гени-супресори пухлинного росту, ген *cut*-подібного гомеобоксу, ген білка p53 та інші. Результати цих досліджень були досить суперечливі, а тому не могли бути підставою для будь-яких наукових висновків.

На початку 2000-х років при вивченні різної схильності представниць різних рас до ЛМ (див. вище) було виявлено відмінності в експресії деяких генів, що мають стосунок до синтезу і метаболізму жіночих статевих гормонів. Такими зокрема виявилися гени *COMT* (катехол-О-метилтрансферази) і *CYP19* (ароматази) [57]. Було встановлено міжрасові відмінності і в частоті порушень регуляції ядерних рецепторів ретиноївої

кислоти [149, 215]. Причиною таких відмінностей може бути неоднакова експресія деяких видів мікроРНК (miRNA) [216];

(4) вивчення асоціацій поліморфізму генів з розвитком ЛМ та факторами її ризику.

Дослідження у цьому напрямі розпочалися на початку нинішнього століття після широкого впровадження методик виявлення однонуклеотидного поліморфізму генів (SNP).

Для ЛМ, як і для будь-якої хвороби чи патологічного процесу, важливим є встановлення т. зв. генів-кандидатів, дослідження яких є сенс проводити з урахуванням можливої їх ролі у розвитку пухлинного процесу. Ґрунтуючись на сучасних уявленнях про молекулярно-генетичні механізми ініціації і промоції пухлин, можна окреслити широке коло генів, поліморфізм яких міг би бути асоційованим з різними ланками патогенезу новоутворень. Їх доцільно об'єднати в ряд груп, про що мова піде в аналізі і обговоренні результатів нашого дисертаційного дослідження.

Тут лише наведемо літературні дані щодо поліморфізму небагатьох вивчених на сьогодні генів. В англomовних джерелах такими виявилися:

– *COMT* (catechol-O-methyltransferase) – ген ферменту катехол-О-метилтрансферази, що бере участь в метаболізмі жіночих статевих гормонів, зокрема естрогенів [23, 30, 63, 64, 74]. У проведених дослідженнях "випадок-контроль" встановлено, що розподіл генотипів за найпоширенішими варіантами SNPs цього гена майже однаковий у жінок афро-американської, європейської, японської, бразильської і турецької популяцій. Водночас виявлено статистично значиму асоціацію між Val158Met поліморфізмом гена *COMT* і розвитком великих міоматозних вузлів [30, 64]. Проведений мета-аналіз підтвердив тісний зв'язок однонуклеотидних поліморфізмів *COMT* з виникненням доброякісних пухлин міометрія [74], хоча в роботі Denschlag et al. [63] такий зв'язок щодо жінок європейської раси заперечується;

– *CYP17* (cytochrome P₄₅₀17) – ген ферменту цитохрому P₄₅₀, що є необхідним для синтезу естрогенів та прогестерону [25, 63, 196, 203].

Вивчення T(A1)/C(A2) поліморфізму цього гена у дослідженнях "випадок-контроль" дало суперечливі результати. В одних роботах наводять дані про існування зв'язку між зазначеним SNP, з одного боку, і ЛП та рівнем естрогенів і прогестерону – з другого [25, 48, 73], в інших – такої асоціації не виявляли [63, 196, 203], а у жінок Словенії, навпаки, один з поліморфних варіантів цього гена мав протективний ефект щодо ЛМ [150];

– *ESR1* – ген естрогенового рецептора α , через який здійснюються регуляторні впливи естрогенів на геном клітин. Denschlag et al. [63] вивчали зв'язок IVS1-397 T/C (PvuII) поліморфізму цього гена з розвитком ЛМ у жінок білої раси і не виявили жодної асоціації між ними;

– *IL-1 β* – ген інтерлейкіну 1 β . Виявлено істотну відмінність у розподілі генотипів за SNPs цього гена між жінками з гістологічним діагнозом ЛМ і представницями контрольної групи [156];

– *IL12RB* – ген субодиниці β рецептора до інтерлейкіну 12. Зв'язок між одним з поліморфізмів даного гена з ЛМ встановлено в роботі Hsieh et al. [84]. Водночас авторам не вдалося виявити асоціації вивчених поліморфізмів генів *IL-1*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *IL-18* з розвитком доброякісних пухлин міометрія.

– *VEGF* (vascular endothelial growth factor) – ген судинно-ендотеліального фактору росту, який стимулює ангиогенез, проліферацію і диференціювання клітин під впливом жіночих статевих гормонів. Огляд стосовно зв'язку вивчених SNP цього гена з ЛМ представлено в роботі Chang et al. [49].

Вивченню молекулярно-генетичних аспектів патогенезу ЛМ, зокрема ролі одонуклеотидного поліморфізму генів, присвячено низку робіт і в Росії.

У дослідженнях Н.В. Кулагіної і Є.Б. Морозової [6, 7, 9, 10, 11, 18] вивчалися поліморфізми генів *MMP-1* (1G/2G-1607), *MMP-3* (5A/6A-600), *PAI-1* (4G/5G-675) та *MTHFR* (C677T) як можливих факторів ризику пухлинного росту у хворих з ЛМ. Автори встановили зв'язок певних варіантів генів *MMP-1* (носійство 2G) і *PAI-1* (носійство 5G) та їх поєднань з

розвитком різних клінічних форм перебігу ЛМ, а також показали значення SNPs цих генів для прогнозу швидкого росту пухлини.

Алтухова О.Б. [1] вивчала розподіл поліморфізмів -308 G/A гена *TNF α* (фактору некрозу пухлин α), +250 A/G гена *Lta* (лімфотоксину α), +36 A/G гена *TNFR1* (рецептора фактору некрозу пухлин 1-го типу) та -322 VNTR гена *TNFR2* (рецептора фактору некрозу пухлин 2-го типу) у хворих на ЛМ і популяційній вибірці (жінки російської національності, уродженки Центрального Чорноземного регіону Російської Федерації). Автор встановила генетичні маркери схильності до формування міоми матки, що поєднується з аденоміозом (+36 A/G TNFR1) та гіперпластичними процесами в ендометрії (-308 G/A TNF α).

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що на сьогодні вивчено лише деякі окремі гени, з поліморфізмом яких можна було пов'язувати розвиток ЛМ. А тому продовження досліджень у цьому напрямі не втратило своєї актуальності і має великі перспективи, якщо врахувати величезну кількість генів-кандидатів щодо виникнення і розвитку пухлинного процесу.

1.2. Матриксні металопротеїнази та їхнє патогенетичне значення

Матриксні металопротеїнази (MMPs) – це сімейство Ca-залежних Zn-вмісних ендопептидаз, здатних руйнувати всі типи білків позаклітинного матриксу. Ці ферменти мають важливе функціональне значення, вони беруть участь у здійсненні таких процесів, як диференціювання, міграція і проліферація клітин; ангиогенез, загоювання тканин, апоптоз, розщеплення мембранних рецепторів, активація та інактивація хемокінів і цитокінів та ін. [13, 16, 41, 80, 136, 199, 127, 201, 206].

MMPs синтезуються у вигляді неактивних проферментів і активуються після відщеплення пропептиду. Активність цих ферментів залежить від

взаємодії з тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMPs) [41, 127, 136, 206].

На теперішній час описано близько 30 представників сімейства MMPs. На підставі даних про структурну організацію і субстратну специфічність виділено ряд груп, зокрема: колагенази (MMP-1, MMP-8, MMP-13); желатинази (MMP-2, MMP-9); стромелізини (MMP-3, MMP-10, MMP-11); MMPs мембранного типу (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25); матрилізини (MMP-7, MMP-26) та інші, а також чотири представники сімейства TIMP [136].

Молекули майже всіх MMPs містять кілька різних доменів, кожен з яких визначає певну функцію: зберігання в неактивній формі, виділення з клітин назовні шляхом секреції, субстратну специфічність і каталітичну активність. Крім того, усі MMPs мають спільну консервативну послідовність, продомен PRCGXPD, від якого залежить збереження ферментів у латентній формі і який відщеплюється у процесі активації проферменту. Каталітичний домен містить три залишки гістидину в комплексі з іонами Zn^{2+} . С-кінцева частина молекули має гемопексиноподібний домен і відповідає за субстратну специфічність і взаємодію з рецепторами клітинної поверхні [136].

1.2.1. Роль матриксних металопротеїназ у розвитку пухлин

Будь-яка пухлина, доброякісна чи злоякісна, має в своєму складі позаклітинні компоненти сполучної тканини – т. зв. матрикс. Від його стану і характеристик багато в чому залежить поведінка пухлинних клітин: швидкість розмноження і загибелі, васкуляризація, здатність до експансивного чи інфільтративного росту, можливість метастазувати тощо. На властивості матриксу істотним чином впливають ферменти матриксні металопротеїнази, здатні розщеплювати різні компоненти сполучної тканини: колагенові та еластичні волокна, високомолекулярні сполуки основної проміжної речовини.

З огляду на істотний вплив MMPs на мікрооточення пухлинних клітин увага багатьох учених була зосереджена на значенні цих ферментів у розвитку пухлинного процесу взагалі. Основні здобутки в цій царині знань представлено в цілому ряді робіт, серед яких огляди Kessenbrock et al. [95], Hua et al. [85] та інші.

Власне вивчення ролі MMPs у розвитку пухлин розпочалося роботами Liotta et al. (1980), у яких було показано, що ці протеїнази зумовлюють деградацію позаклітинного матриксу і в такий спосіб створюють умови для інвазивного росту і метастазування злоякісних пухлин. Саме цей аспект став провідним у подальшому дослідженні участі MMPs у туморогенезі.

Сьогодні значення MMPs для реалізації найбільш агресивних характеристик злоякісних новоутворів вбачається не тільки в руйнуванні фізичних бар'єрів, якими є волокнисті і неволокнисті структури строми, базальні мембрани судин, а й у більш тонкому впливові MMPs на ініціювання інвазивного росту та метастазування [95]. Мова йде про MMP-опосередковане передавання сигналів до структур, що забезпечують міграцію клітин. Цей механізм пов'язаний з існуванням т. зв. PARs-рецепторів (proteinase-activated receptors), що входять до множини спряжених з G-білком рецепторів клітинних мембран і беруть участь в механізмах тромбоутворення і запалення. Запуск відповідного сигнального каскаду реакцій відбувається при протеолітичному розщепленні позаклітинного компонента PAR.

Показано, що в клітинах різних злоякісних пухлин (рак молочної залози, товстої кишки, легень та ін.) значно посилена експресія PAR-1. Взаємодія MMP-1, що її виділяють фібробласти пухлинної строми, з PAR-1 веде через наведений вище механізм протеолізу до активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і, як наслідок, до посилення міграційної активності клітин та інвазивного росту [44].

Існують й інші аспекти впливу MMPs на пухлини. Один з них стосується регуляції проліферативних процесів. Відомо, що розмноження клітин

перебуває під контролем двох протилежно спрямованих сигнальних систем: стимуляторів росту (growth-promoting signals) та інгібіторів клітинного поділу (antigrowth signals). Баланс між ними визначає у кінцевому підсумку поведінку здатних до проліферації клітин.

Показано, що MMPs можуть мати критичне значення для порушення зазначеного вище балансу в мікрооточенні пухлини. Так, MMP-9, як і інші протеїнази, зокрема фурин, активує потужний фактор росту TGF- β шляхом відщеплення пептиду від неактивної проформи цієї сполуки. Спочатку відбувається приєднання молекул MMP-9 до поверхневих рецепторів CD44 клітин, і вже потім настає активація TGF- β [232].

MMPs мають стосунок і до регуляції апоптозу – процесу важливого для росту пухлин. Вплив цих ферментів на зовнішні механізми апоптозу може здійснюватися через руйнування як Fas-лігандів, так і Fas-рецепторів. І в першому, і в другому випадку, пухлинні клітини уникають проапоптичних впливів, що сприяє посиленому росту пухлини. Подібну дію виявлено для MMP-7, яка розщеплює Fas-ліганд на поверхні ракових клітин у середовищі з доксорубіцином [130]. При цьому зникає вплив хемотерапевтичних препаратів, дія яких спрямована на індукцію апоптозу в пухлинах [115].

Різні матриксні металопротеїнази (MMP-1, -2, -7, -9 і -14) втягуються в процес васкуляризації пухлин [95]. Зокрема, MMP-9 здатен "вмикати" ангиогенез через дію на VEGF (vascular endothelial growth factor), завдяки чому цей найпотужніший з відомих ангиогенетичний фактор стає доступним для відповідних рецепторів – VEGFR2 і започатковує новоутворення судин [39].

В експериментах показано, що при трансплантації пухлинних клітин в опромінені для запобігання ангиогенезу тканини MMP-9-дефіцитних мишей ріст пухлини не відбувається. Проте, якщо підсадити CD11b-позитивні мієлоїдні клітини з червоного кісткового мозку MMP-9-достатніх мишей, то пухлинний ріст відновлюється [20]. Це свідчить про те, що MMP-9 є необхідним фактором для здійснення ангиогенезу в пухлинах.

Разом з тим, є дані про те, що в процесі деградації компонентів позаклітинного матриксу можуть утворюватися фрагменти з новою біологічною активністю та пригнічувати васкуляризацію пухлин [169].

Крім наведених вище основних впливів MMPs на пухлинний процес, у літературі описано й інші можливості цих ферментів втягуватися в патогенез новоутворень. Ідеться про взаємодію MMPs з адипоцитами стромы пухлин, від активності яких залежить секреція адипокінів і вплив останніх на поведінку пухлинних клітин [175]; ініціювання пухлинної прогресії [91]; формування "метастатичних ніш" у віддалених органах і пухлинах [82, 83, 93]; перебіг процесу запалення у пухлинній тканині [112, 123].

Досліджуються також впливи MMPs, не пов'язані з протеолітичними властивостями цих білків. У їх здійсненні великого значення надають гемопексиновому домену молекули ферменту (гемопексин-опосередковані функції MMPs). Саме з цим доменом зв'язуються деякі інгібітори матриксних металопротеїназ, зокрема TIMP-1 і TIMP-2. Показано, що молекули MMP-9, позбавлені каталітичного домену, не втрачають здатність опосередковувати стимуляторні впливи на міграцію епітеліальних клітин *in vitro* [95].

На сьогодні виявлено зв'язок MMPs з багатьма злоякісними пухлинами людини. А тому ці ферменти вважаються однією з мішеней для хіміотерапевтичних впливів на розвиток раку [95]. Одна з перших програм пошуку ефективних цілеспрямованих засобів протиракової терапії розпочалася понад 30 років тому. Її ідея полягала в блокуванні MMP-опосередкованого ангіогенезу і метастазування [59]. Пошуки привели до відкриття цілого ряду низькомолекулярних інгібіторів металопротеїназ, проте результати їх клінічного застосування у хворих на рак III стадії виявилися невтішними – виживаність таких пацієнтів не збільшувалася.

Що стосується зв'язку MMPs з доброякісними пухлинами, зокрема ЛМ, то робіт у цьому напрямі набагато менше, хоча не викликає сумніву важливе значення позаклітинного матриксу і чинників, що на нього впливають, у рості пухлин та їхній симптоматиці [121].

Значну кількість робіт присвячено вивченню експресії MMPs і регуляторних впливів на неї в тканинах міоми матки [42, 43, 78, 194, 223, 237].

Так, показано, що активність MMP-2 у вузлах ЛМ істотно вища, ніж в нормальному міометрії, а експресія MMP-9 є однаково низькою як у пухлинній, так і здоровій тканині матки [43].

У ще одному дослідженні виявлено MMP-1, MMP-2, MMP-3 та MMP-9 у міоматозних вузлах зі значним переважанням експресії MMP-2 [223]. При цьому, лише 10% ферментів у нормальному міометрії перебували в активній формі, тимчасом як у тканинах ЛМ цей показник становив 30%.

Korompelis et al. (2015) встановили, що у пацієток з ЛМ істотно підвищений рівень VEGF-A, MMP-2 і TIMP-1 у циркулюючій крові, якщо порівнювати зі здоровими жінками. При цьому виявлено позитивну кореляцію між VEGF-A, з одного боку, і MMP-2 та MMP-9, з другого. У всіх зразках тканини міом активність MMP-2 була вищою, ніж у прилеглому нормальному міометрії.

У первинній культурі клітин, виділених з міоми матки, вивчався можливий регуляторний вплив 1,25(OH)₂-вітаміну D₃ на експресію генів MMPs [78]. Було встановлено, що гормонально активна форма холекальциферолу істотно зменшує рівень мРНК MMP-2 і MMP-9, а також вміст відповідних білків-ферментів. Вираженість цього ефекту була прямо залежною від концентрації вітаміну. Під впливом 1,25(OH)₂-вітаміну D₃ зменшувався також рівень мРНК й генів інших MMPs (MMP-1, MMP-3, MMP-13, MMP-14). Водночас активна форма холекальциферолу збільшувала експресію генів VDR (vitamin D receptor) та TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2), про що свідчило зростання рівня відповідних мРНК і протеїнів.

За допомогою імуногістохімічних методів проводили порівняльне вивчення експресії MMP-1 і MMP-2 у тканинах лейоміоми і лейоміосаркоми (ЛМС) матки і виявили істотні відмінності між ними [42]. Так, MMP-1 було

ідентифіковано у 92% і 86% випадків відповідно ЛМ і ЛМС, а експресію MMP-2 встановлено у 12% вивчених лейоміом і 48% ЛМС. Автори дійшли висновку, що значна, у порівнянні з ЛМ, експресія MMP-2 в клітинах ЛМС може свідчити про можливість пухлинних клітин до інвазії та метастазування.

Тканини ЛМ відзначаються високою експресією MMP-14, рівень якої корелює з вмістом мРНК факторів росту міостатину та активіну А [194]. Крім того, виявлено істотну пряму кореляцію між мРНК MMP-14, з одного боку, і наявністю та характером дисменореї у хворих пацієнток, з другого.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що простежується певний зв'язок між експресією MMPs і розвитком доброякісних пухлин м'язової оболонки матки. Однак, робіт у цьому напрямі вкрай мало для остаточних висновків щодо внеску кожної з відомих MMPs у розвиток пухлинного процесу.

1.2.2. Матриксна металопротеїназа 1, зв'язок поліморфізмів її гена з розвитком патологічних процесів і хвороб

Матриксна металопротеїназа 1 (MMP-1) (ЕС: 3.4.24.7), відома ще як інтерстиціальна чи фібробластна колагеназа, що гідролізує колаген I, II і III типів позаклітинного матриксу, кодується геном *MMP1*, що міститься у людини в довгому плечі 11-ї хромосоми (11q22.3). Він складається з 10 екзонів та 9 інтронів і має промоторну ділянку завдовжки 4392 пар азотистих основ [176].

Початковий білковий продукт гена містить 469 а.з. (амінокислотних залишків). У результаті посттрансляційних перетворень від протеїну відщеплюється пептид (сигнальний пептид + пропептид) і утворюється зрілий білок, молекула якого складається з 370 а.з. Далі відбувається автопротеолітичне розщеплення молекули з утворенням двох ланцюгів

активного ферменту: 22 кД-інтерстиціальна колагеназа (170 а.з.) і 27 кД-інтерстиціальна колагеназа (200 а.з.) [197].

На сьогодні описано близько 1200 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів у гені *MMP1* людини [139]. Найбільш вивченим є поліморфізм інсерція/делеція гуаніну в промоторній ділянці гена в позиції -1607, який позначають як 1G/2G-1607 (rs 1799750). Наявність двох гуанілових основ (2G-1607) замість однієї (1G-1607) створює додатковий сайт для транскрипційного фактора Ets і веде до посилення продукції початкового білкового продукту MMP-1 [176].

Зважаючи на велике значення порушень компонентів сполучної тканини, зокрема колагену, у розвитку різних за етіологією і патогенезом патологічних процесів та хвороб, увагу багатьох учених було прикуто до чинників, що визначають активність MMP-1 і здатність цього ферменту здійснювати свої каталітичні і некаталітичні функції. До таких чинників належить алельний поліморфізм *MMP1*, особливо ті його варіанти, що локалізуються у промоторній частині гена. Як зазначалося вище, найкраще вивченим SNP як цієї ділянки, так і всього гена, є варіант 1G/2G-1607.

Аналіз літературних джерел показав, що з початку 2000-х років, коли широкого впровадження в наукові дослідження набули методи генотипування пацієнтів за SNPs, опубліковано велику кількість робіт, у яких вивчався можливий зв'язок поліморфізму *MMP1* з хворобами людини, що мають мультифакторіальну природу [128, 230]. Так, дослідники вели пошук асоціацій між поліморфними варіантами *MMP1* і ймовірністю виникнення недуг, вивчався вплив різних генотипів на фактори ризику хвороб, розвиток окремих їх клінічних проявів і ускладнень. У поле зору вчених, що вивчали поліморфізм *MMP1*, потрапили ураження серцево-судинної системи і органів дихання, хвороби опорно-рухового апарату, травної і зубощелепної систем, органів зору, шкіри.

Не маючи можливості аналізувати результати великої кількості таких досліджень, наведемо лише дуже стислу інформацію про них. Так, зв'язок

генотипів за поліморфізмами гена *MMP1* (значною мірою варіанта 1G/2G-1607) вивчався з такими ураженнями серцево-судинної системи: атеросклеротичними змінами в сонних і вінцевих артеріях [19, 146, 163, 231], інфарктом міокарда [147, 177, 212], аневризмами артерій [47, 133], субарахноїдальними крововиливами [234], варикозним розширенням вен [102]. Об'єктами аналізу асоціацій SNP гена *MMP1* з хворобами і патологічними процесами були: порушення легеневих функцій [90, 204], хронічна обструктивна легенева хвороба [79, 207], пневмоконіоз [88], легеневий туберкульоз [77], ревматоїдний артрит [171], остеоартрит колінного суглоба [33, 107], задня тибіальна тендинопатія [34], ураження хребцевих дисків [87], розрив передньої хрестоподібної зв'язки колінного суглоба [159], хронічний панкреатит [184], глаукома [134, 195], макулярна дегенерація [116], хронічний періодонтит [108], старіння шкіри [204].

Беручи до уваги ту обставину, що MMP-1 може суттєво впливати на мікрооточення злоякісних пухлин, від якого в значній мірі залежить здатність трансформованих клітин до інвазивного росту і метастазування, учені досліджували зв'язок поліморфізмів відповідного гена з ростом та деякими основними характеристиками злоякісних новоутворень. Об'єктами такого вивчення були: рак молочної залози [37, 161, 238] і його метастази [161], ендометріальна карцинома [37, 186], рак яєчників [109, 213], рак нирок [81, 170], рак тканин голови і шиї [51], астроцитома [117], колоректальний рак [29, 224], рак шлунка [62], рак стравоходу [45], рак легень [70, 185], рак сечового міхура [217], меланома шкіри [212], метастази злоякісних пухлин [114].

Водночас робіт, у яких би вивчався зв'язок поліморфізмів *MMP1* з доброякісними пухлинами взагалі і патологічними процесами в матці зокрема, обмаль.

Так, китайські дослідники, вивчаючи 1G/2G-1607 поліморфізм, встановили, що носії 2G-алеля мають істотно вищий ризик розвитку

ендометріозу і аденоміозу матки – проліферативних процесів, які, однак, не можна віднести до категорії доброякісних новоутворень [92].

Японські вчені не виявили зв'язку 1G/2G-1607 поліморфізму гена *MMP1* з ризиком розвитку лейоміоми матки [188]. Розподіл генотипів за цим SNP у жінок японської популяції, що мали ЛМ, і здорових статистично значимо не відрізнявся.

У роботах російських дослідників було показано, що частоти варіантів гена *MMP1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 достовірно не різняться між загальною групою хворих з ЛМ і популяційним контролем. Проте, при проведенні порівняльного аналізу окремих підгруп хворих виявлено переважання алеля 2G-1607 (його автори називають "гіперактивним") у тих жінок, у яких патологічний процес характеризується (а) швидкими темпами росту пухлини, (б) багатовузловими формами і (в) супутнім аденоміозом [10, 11, 132]. Автори дійшли висновку, що "гіперактивний" алель 2G-1607 асоційований з важкими формами ЛМ (швидкий темп росту, багатовузлові форми, маткові кровотечі) і, навпаки, наявність генотипу 1G/1G робить імовірнішим сприятливий перебіг хвороби. Особливо небезпечним для прогнозу ЛМ є поєднане носійство алелів 2G-1607 гена *MMP1* і 5G-675 гена *PAI-1* (інгібітору активатора плазміногену-1). Практичні рекомендації, що впливали з наведених вище робіт, полягали в необхідності генотипування пацієнток з ЛМ на початкових стадіях хвороби з метою попередження розвитку ускладнених форм пухлини і використання для цього менш інвазивних операцій (лапароскопії, емболізації маткових артерій) до появи виражених клінічних проявів ЛМ.

1.2.3. Матриксна металопротеїназа 9, роль поліморфізмів її гена в патології

Матриксна металопротеїназа 9 (MMP-9) (ЕС: 3.4.24.35), відома ще як 92 кД-колагеназа IV типу, 92 кД-желатиназа чи желатиназа В, гідролізує

колаген IV і V типів, що входить до складу базальних мембран епітеліальних тканин та ендотелію кровоносних і лімфатичних судин [198]. Ген цього ферменту (*MMP9*) у людини локалізується у довгому плечі 20-ї хромосоми (20q13.12) [86]. Він складається з 13 екзонів, розділених 12 інтронами [138].

MMP-9 синтезується як препроензим, утворений 707 а.з. Після відщеплення сигнального пептиду (17 а.з.) білок секретується, будучи неактивний проферментом, що складається з п'яти доменів. У позаклітинному середовищі під впливом гідролітичних ферментів плазміну та *MMP-3* (стромелізину 1) від молекули про-*MMP-9* (92 кД) відщеплюється пропептид і утворюється активна форма *MMP-9* (82 кД) [165].

Станом на лютий 2016 року встановлено 1126 SNP гена *MMP9* людини [140]. Серед них поліморфізм C-1562T (rs3918242), локалізований у промоторній ділянці гена, суть якого полягає в заміні цитозину на тимін у позиції -1562 гена. Така транзиція впливає на рівень транскрипції гена. Промотор з тиміном має вищу транскрипційну активність, аніж варіант промотора з цитозином. Т-алель забезпечує підвищений синтез білка *MMP-9* клітинами організму, накопичення його у відповідних тканинах та зумовлює посилений ефект процесів, у яких бере участь даний фермент.

Як і попередній ген *MMP1*, ген *MMP9* з різними варіантами його поліморфізму потрапив у поле зору багатьох дослідників, що вивчали фактори ризику і механізми розвитку поширених мультифакторіальних хвороб. Такими виявилися:

(а) серцево-судинні недуги: атеросклероз сонних і вінцевих артерій серця [19, 24, 146, 225], інфаркт міокарда [177, 210, 214], аневризми артеріальних судин [47, 103, 133], есенціальна артеріальна гіпертензія [229];

(б) ураження центральної нервової системи: ішемічний інсульт [143], субарахноїдальні крововиливи [234], множинний склероз [145], мігрень [126];

(в) ураження органів дихання: порушення легеневих функцій [90], негоспітальна пневмонія [53], хронічна обструктивна легенева хвороба [79, 207];

(г) хвороби обміну речовин: цукровий діабет II типу та його ускладнення (макроангіопатії, діабетична стопа) [181, 209], ожиріння [27, 38, 128], метаболічний синдром [228], неалкогольна жирова хвороба печінки [226];

(д) гінекологічні хвороби: первинна недостатність яєчників [99], рецидивне раннє переривання вагітності [182], пролапс органів малого тазу [50];

(е) ураження нирок: зміни, зумовлені гемодіалізом [125];

(є) системні хвороби сполучної тканини: ревматоїдний артрит [171], гігантськокклітинний артеріїт [172], системний склероз [183];

(ж) ураження шкіри: вульгарний псоріаз [110];

(з) ураження органів зору: глаукома [134], макулярна дегенерація [116];

(и) хвороби вуха, горла, носа: поліпоз носа [208, 211], рецидивний хронічний риносинусит [208];

(і) інфекційні недуги: малярія [28];

(к) стоматологічні хвороби: рецидивний афтозний стоматит [94], множинні дегенеративні ураження ясен [155], дегенерація скронево-нижньощелепного суглоба [157].

У літературі аналізувалася роль поліморфізмів *MMP9*, зокрема у промоторній ділянці гена – С-1562Т, у виникненні і розвитку цілого ряду злякисних пухлин та їх метастазуванні [114, 235]. Серед них були: рак молочної залози [35, 54, 161, 164, 236, 238]; ендометріальна карцинома [186]; рак яєчників [109]; рак шийки матки [227]; астроцитома [117]; колоректальний рак [224]; рак шлунка [202]; рак сечового міхура [217]; меланома шкіри [58].

Що стосується доброякісних пухлин загалом і матки зокрема, то лише в одній, уже згадуваній, роботі досліджувався зв'язок С-1562Т поліморфізму гена *MMP9* з розвитком лейоміоми матки [188]. При порівнянні частоти

генотипів за цим SNP у групі хворих з ЛМ (267 пацієток) і в контрольній групі (184 жінки), статистично значимих відмінностей не виявлено. Автори вважають, що вивчений поліморфізм не має стосунку до факторів ризику міоми матки, принаймні у жінок, що репрезентують японську популяцію.

Таким чином, завершуючи огляд літератури, можемо дійти цілого ряду висновків і сформулювати низку не розв'язаних до сьогодні питань.

1. Досі відкритим залишається питання про фактори ризику лейоміоми матки. Велика кількість чинників, що претендують на цю роль, аж ніяк не сприяє розумінню справжніх причин хвороби. Які з факторів є основними, а які другорядними; на які з них можна впливати, а на які ні – усе це питання, що потребують розв'язання для ефективного попередження, раннього виявлення і лікування недуги.

2. Існують численні докази ролі спадкового чинника у виникненні лейоміоми матки. Проте, механізми, через які цей чинник впливає на пухлину, її локалізацію, характер і швидкість росту, клінічні прояви тощо, залишаються нез'ясованими.

3. Нині ведеться активний пошук генів, однонуклеотидний поліморфізм яких може бути асоційованим з розвитком міоми. Беручи до уваги складні механізми туморогенезу, до яких залучені десятки, якщо не сотні, генів, існує велика кількість генів-кандидатів на такі дослідження. Перші кроки у цьому напрямі зроблено – вивчено зв'язок поліморфізмів генів *COMT*, *CYP17*, *ESR1*, *VEGF* та деяких інтерлейкінів з ЛМ у різних популяціях. Проте, це тільки початок, оскільки генів-кандидатів набагато більше.

4. Важливе значення у розвитку злоякісних пухлин, особливо що стосується їх інвазивного росту і метастазування, мають матриксні металопротейнази. Велику кількість робіт присвячено ролі поліморфізму генів цих ферментів, зокрема *MMP1* і *MMP9*, у патогенезі ракових пухлин. Проте, доброякісні пухлини, з цієї точки зору, залишаються поза увагою вчених. У цьому сенсі лише лейоміома матки стала об'єктом дослідження

кількох робіт, виконаних в Японії і Росії. Якщо в японській популяції не виявлено асоціацій між вивченими поліморфізмами *MMP1* і *MMP9*, з одного боку, і розвитком ЛМ, з другого, то російським ученим удалося встановити залежність між поліморфними варіантами гена *MMP1* і основними характеристиками пухлини, від яких залежить тактика лікування хвороби.

Отже, наведені вище висновки дають підставу вважати, що значення одонуклеотидного поліморфізму генів матриксних металопротеїназ для виникнення, розвитку і основних характеристик ЛМ, від яких залежить клінічна картина хвороби і методи лікування, ще не з'ясоване, а раз так, то розв'язання цього наукового питання є й досі актуальним.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу

У дослідженні взяли участь 108 пацієток віком від 26 до 60 років (середній вік $47,8 \pm 0,63$) з діагнозом лейоміоми матки, що був гістологічно верифікований в оперованих хворих (основна група). Обстеження пацієток проводилося в період з 2012 по 2013 роки (2 повні роки) при лікуванні їх у гінекологічних відділеннях Путивльської та Конотопської ЦРЛ Сумської області, а також міських лікарень №1 та №5 м. Суми, обласного перинатального центру.

У репродуктивному віці (до 37 років) перебувало 7 (6,5%) пацієток, у пременопаузальному (38-48 років) – 39 (36,1%) і в менопаузі – 62 (57,4%) жінок. Постійно проживало в сільській місцевості 78 (72,3%), а в містах – 30 (27,7%) жінок.

Обстеження пацієток та формулювання діагнозу проводили згідно з Наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке передбачало забір венозної крові і подальший генетичний аналіз.

До основної групи увійшли (а) жінки доменопаузального віку з безсимптомним перебігом ЛМ, (б) пацієнтки доменопаузального віку, що мали геморагічні та інші ускладнення ЛМ; (в) жінки в менопаузі з регресом ЛМ та без клінічних її проявів за даними анамнезу.

Критеріями виключення з дослідження стали: наявність вагітності, період годування груддю, виявлення онкологічних хвороб будь-якої локалізації та відмова пацієнтки від участі в дослідженні.

До контрольної групи увійшли 84 жінки менопаузального віку, які проходили обстеження в Конотопській ЦРЛ з приводу щорічного профілактичного огляду чи у зв'язку з лікуванням екстрагенітальних хвороб. Відсутність пухлин у таких жінок підтверджували збиранням анамнестичних даних, результатами УЗД та гінекологічного обстеження.

Контрольна група і група хворих на ЛМ відрізнялися за віком: середній вік першої ($69,8 \pm 0,92$ років) був істотно вищим за вік другої ($47,8 \pm 0,63$). Ця обставина збільшувала надійність контролю, оскільки зменшувала ймовірність розвитку ЛМ у пацієток контрольної групи в майбутніх періодах їхнього життя. Усі обстежені жінки обох груп були етнічними українками.

У всіх жінок вивчено акушерсько-гінекологічний, соматичний та сімейний анамнези; виконано просту і розширену кольпоскопію та Pap-тест. Усім пацієнткам було проведено УЗД з використанням трансабдомінальних та трансвагінальних конвексних датчиків з частотою 3,5 та 5 МГц.

Наявність ЛМ встановлювалася на основі аналізу анамнестичних та клінічних даних, а також результатів гінекологічного бімануального огляду та підтверджувалася показниками ультразвукового дослідження.

У більшості випадків ЛМ мала вузловий характер з одночасним ростом кількох вузлів. За розташуванням найбільшого вузла розрізняли (а) інтрамуральну (внутрішньом'язову), (б) субсерозну (підочеревинну) і (в) субмукозну (підслизову) форми. Першу з них було виявлено у 65 (60,2%) хворих, другу – у 32 (29,6%) і третю – в 11 (10,2%) пацієток.

Клініко-ультразвукова класифікація ЛМ передбачає поділ пухлини на чотири типи:

тип I – один або множинні дрібні інтрамуральні чи субсерозні вузли (діаметр менше 3 см) при відсутності субмукозних;

тип II – один або множинні інтрамуральні чи субсерозні вузли (діаметр 3-6 см) при відсутності субмукозних;

тип III – один або множинні інтрамуральні чи субсерозні вузли (діаметр більше 6 см) при відсутності субмукозних;

тип IV – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли при наявності доведеного субмукозного вузла [218].

Відповідно до даної класифікації ЛМ I типу було виявлено у 60 (55,6%) пацієток, II типу – у 24 (22,2%) ; III типу – у 8 (7,4%), IV типу – у 16 (14,8%) жінок основної групи.

Швидкий ріст пухлини (збільшення розмірів матки протягом року більше, ніж на 4 тижні відповідно розміру вагітної матки) спостерігався у 39 (36,1%) пацієток, повільний – у 69 (63,9%). У 35 (32,4%) хворих – ЛМ була без клінічних проявів та не супроводжувалася скаргами з боку пацієток. Найчастіше ЛМ виявляла себе порушеннями функцій суміжних органів: іррадіацією болю в сечовий міхур (53,7%) і болем у ділянці таза (71,3%). Морфологічне дослідження з метою підтвердження гіперпластичного процесу в матці було проведено у 56 (51,9%) жінок.

Консервативне лікування ЛМ проводилось у 95 (88,0%) хворих, проте в більшості випадків воно було малоефективним. Гормонотерапію гестогенами отримували 23 (21,3%) жінки, у 20 (18,5%) пацієток вона мала позитивний ефект, але він виявлявся слабким або нетривалим і зникав після припинення прийому препаратів. У зв'язку з наростанням клінічної симптоматики та розвитком ускладнень 51 (47,2%) жінці з ЛМ проводили оперативне лікування.

З гінекологічних хвороб досить часто лейоміому матки супроводжував аденоміоз, що спостерігався у 56 (51,9%) пацієток. Доброякісні пухлини яєчників (кісти) виявлено у 34 (31,5%) обстежених хворих. Синдром Штейна–Левенталя, або синдром склерокістозних яєчників (СКЯ), у репродуктивному віці було зафіксовано у 37 (34,3%) жінок основної, та 22 (26,2%) жінок контрольної груп. Запальні хвороби додатків матки в анамнезі

виявлено у 77 (71,3%) пацієток з ЛМ та у 32 (38,1%) жінок без цієї пухлини. Несправжню ерозію шийки матки було діагностовано у 57 (52,8%) жінок основної та 46 (54,8%) жінок контрольної груп.

Для виявлення екстрагенітальної патології жінок проконсультовано терапевтом, ендокринологом та невропатологом. У хворих з ЛМ найчастіше виявляли остеохондроз різних відділів хребта, гіпертиреоз, хронічний пієлонефрит. У жінок контрольної групи переважала артеріальна гіпертензія і остеохондроз.

2.2. Методи досліджень

2.2.1. Молекулярно-генетичні методи

Вивчення однонуклеотидного поліморфізму генів (SNP) було проведено в науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету (науковий керівник – проф., д.м.н. О.В.Атаман, завідувач – проф., д.б.н. В.Ю.Гарбузова). У роботі використано венозну кров пацієток основної і контрольної груп.

Для генотипування кров набирали в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("*Sarstedt*", Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі -20°C . Забір крові для досліджень проводився кваліфікованими спеціалістами в клінічних умовах з дотриманням усіх правил медичної асептики та антисептики.

Виділення ДНК з лейкоцитів крові проводили з використанням комерційного набору «Diatom DNA Prep 100» (ООО «Лаборатория «Изоген», Росія). В основі методу лежить застосування реагенту, здатного викликати лізис клітин, розчинення їхніх компонентів, а також денатурацію клітинних нуклеаз. За наявності такого реагенту ДНК фіксується на сорбенті, легко відмивається від білків та солей спиртовим розчином. Згодом ДНК

екстрагують із сорбенту та переносять у стерильні і вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отриману ДНК безпосередньо використовують для проведення PCR. При виділенні ДНК дотримувалися протоколу і всіх рекомендацій, наведених у комерційному наборі.

Визначення алельного поліморфізму генів проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі (RFLP).

Поліморфізм 1G/2G-1607 гена MMP1 (rs1799750). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт 1G/2G–1607 поліморфізму в промоторі гена *MMP1*, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) 5'-TGACTTTTAAAACATAGTCTATGTTCA-3' і зворотного (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 Таq- полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Ампліфікація фрагмента гена складалася з 30 циклів: денатурація – 94 °C (50 с), гібридизація праймерів – 62,5 °C (45 с) і елонгація – 72 °C (1 хв).

Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °C 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. Ампліфікати одержаного фрагменту гена *MMP1* після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій, горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 35 хв. Візуалізацію фрагментів ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Аналіз результатів: якщо в –1607-й позиції гена *MMP1* не містився додатково один гуанін (1G-1607), то ампліфікат, що складався з 269 пар

основ, розщеплювався рестриктазою *AluI* на два фрагменти 241 і 28 пар основ. У разі присутності додаткового гуаніну (2G-1607), сайт рестрикції для *AluI* втрачався і візуалізувався тільки один фрагмент завдовжки 269 пар основ (див. рис. 2.1).

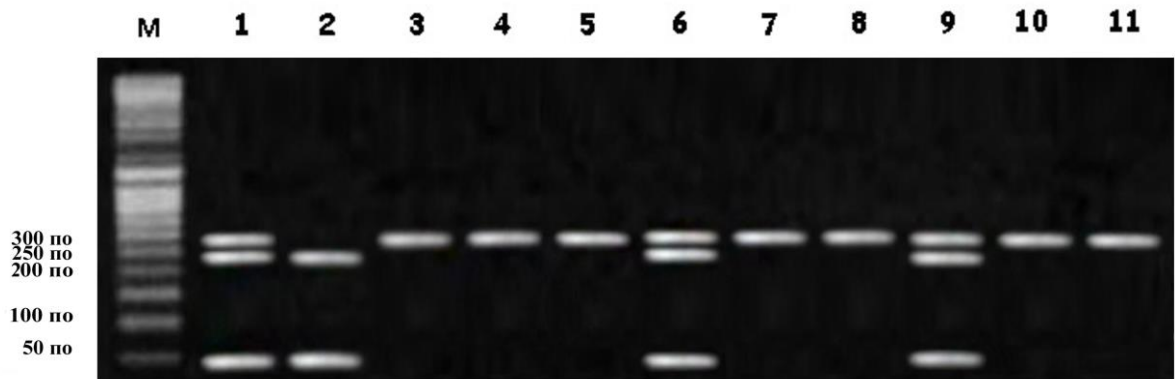


Рис. 2.1. Результати електрофорезу фрагментів гена *MMP1* після проведення рестрикції для виявлення поліморфізму 1G/2G-1607 (rs1799750).

М – маркер молекулярної маси (по – пари азотистих основ); доріжка 2 відповідає 1G/1G-генотипу; доріжки 1, 6, 9 – 1G/2G-генотипу; 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11 – 2G/2G-генотипу.

Поліморфізм С-1562Т гена MMP9 (rs3918242). Ампліфікацію ділянки гена, що містить поліморфний сайт С-1562Т, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'-GCCTGGCACATAGTAGGCC-3' і зворотного (antisense) 5'-СТТССТАГССАГССГГСАТС-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 Таq-полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації складалася з таких процесів і параметрів: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 62,5 °С (45 с), елонгація – 72 °С (1хв), разом таких циклів було 30. Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С упродовж 18 годин з 3 ОД рестриктази *PaeI* (*SphI*) 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. Ампліфікати одержаного фрагменту гена *MMP9* після рестрикції

розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 35 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Аналіз результатів: якщо в -1562-й позиції гена *MMP9* міститься цитозин, то сайт рестрикції для *RaeI* втрачається і розщеплення ампліфікату, що містить 436 пар азотистих основ, на два фрагменти не відбувається. При заміні цитозину на тимін утворюються в результаті рестрикції два фрагменти завдовжки 242 і 194 пари основ (див. рис. 2.2).



Рис. 2.2. Результати електрофорезу фрагментів гена *MMP9* після проведення рестрикції для виявлення поліморфізму С-1562Т (rs3918242).

Доріжки 3, 4, 5, 7, 8, 10 відповідають С/С-генотипу; 1, 6, 9, 11 – С/Т-генотипу; 2 – Т/Т-генотипу.

2.2.2. Методи статистичного аналізу

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS-17 на персональному комп'ютері відповідно до загальноприйнятих принципів, що застосовуються в біометрії [8, 17].

Описовий аналіз змінних, що належать до номінальної і порядкової статистичних шкал, проводили за допомогою частот, що їх виражали в абсолютних одиницях і у відсотках.

Для змінних, що належать до інтервальної шкали і підпорядковуються нормальному розподілу, визначали середню арифметичну варіаційного ряду (M) і стандартну її похибку (m). Існування нормального розподілу у вибірці перевіряли порівнянням побудованих гістограм з кривою нормального розподілу, а також за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. У разі невідповідності нормальному розподілу змінні характеризували обчисленням медіан.

Для порівняння незалежних виборок за окремими змінними, що належать до номінальної шкали і порядкової шкали з не дуже великою кількістю категорій, використовували таблиці спряженості і розраховували показник χ^2 Пірсона. Порівняння середніх величин двох незалежних виборок у разі їх відповідності нормальному розподілу проводили за допомогою t-тесту Стюдента, якщо ж виборок було більше двох, то використовували однофакторний дисперсійний аналіз (методику ANOVA). Порівняння виборок щодо змінних, які належали до порядкової шкали або інтервальної шкали, але не підпорядковувалися нормальному розподілу, проводили за допомогою непараметричних тестів: U-тесту Манна й Вітні (для 2-х незалежних виборок) і тесту Краскела-Уоллеса (для 3-х незалежних виборок).

Наявність зв'язків між двома змінними (двовірний аналіз) вивчали, застосовуючи таблиці спряженості і критерій χ^2 Пірсона (для номінальної і порядкової шкал з невеликим числом категорій), а також проводячи кореляційний аналіз. Останній давав можливість визначити не тільки наявність зв'язку, а і його силу (через величину коефіцієнта кореляції – r). Для змінних з інтервальною і з номінальною шкалою розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (кореляція моментів добутків). Якщо ж хоча б одна з двох змінних мала порядкову шкалу або не була нормально розподіленою, то застосовувалася методика рангової кореляції за Спірманом.

Для вивчення характеру (виду) зв'язків між двома (двовірний аналіз) або кількома (багатомірний аналіз) змінними, з яких одна (одні) – залежна, а

друга (інші) – незалежні, використовували методи регресійного і дисперсійного аналізу.

Регресійний аналіз служив для визначення виду зв'язку між змінними і давав можливість прогнозувати значення однієї (залежної) змінної залежно від значення другої (незалежної). Ми застосовували метод логістичної регресії для оцінки впливу внутрішніх і зовнішніх чинників на ризик розвитку хвороби, її клінічні симптоми, особливості перебігу і розвиток ускладнень. Аналізуючи вплив на дихотомічні залежні змінні, використовували бінарну логістичну регресію, якщо ж залежна змінна мала більше двох категорій, то застосовували мультиноміальну логістичну регресію. Для оцінки рівнянь регресії брали метод покрокового введення предикторів, який ранжував ознаки відповідно до їхнього внеску у модель. Як критерій відповідності реальному розподілу спостережень використовували процент правильної перекласифікації. Відносний внесок окремих предикторів оцінювали величиною статистики Вальда.

Аналіз взаємодії факторів внутрішнього і зовнішнього середовища проводили шляхом порівняння величин відношення шансів (OR), розрахованих для окремих груп. OR визначали, використовуючи таблиці 2x2, або послуговуючись методом бінарної логістичної регресії.

Методи дисперсійного аналізу були застосовані нами для вивчення впливу однієї чи кількох незалежних змінних на одну залежну. Оскільки незалежні змінні, що були об'єктом нашого аналізу, мали тільки дискретні значення (належали до номінальної чи порядкової шкал), то було використано "класичний" метод Фішера (методика ANOVA).

Для об'єктивного з'ясування того, чи є відмінності між статистичними показниками та їхній зв'язок (кореляція) випадковими або ні, застосовували показник імовірності похибки Р. Статистично значимими вважали тільки ті випадки, коли величина Р була меншою за 0,05 ($P < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАГАЛЬНИХ І РЕПРОДУКТИВНО-ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН МАТКИ У ХВОРИХ З ЛЕЙОМІОМОЮ І ЖІНОК КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ

3.1. Загальна клінічна характеристика пацієток з лейоміомою матки і жінок контрольної групи

У проведених нами дослідженнях обстежено 108 жінок з верифікованим діагнозом лейоміоми матки. У 84 жінок (77,8%) діагноз поставлено при проходженні ними профоглядів. Середній вік пацієток, у якому було виявлено пухлину, складав $42,7 \pm 0,62$ років. Розмір вузлів ЛМ при встановленні діагнозу становив $7,3 \pm 0,21$ тижні, якщо порівнювати з розмірами матки за строками вагітності. При цьому товщина ендометрію за даними УЗД складала $9,1 \pm 0,33$ мм (табл. 3.1).

Розвиток ЛМ супроводжувався типовими клінічними симптомами, частота яких становила: менорагії – 67,6%, метрорагії – 50,9%, тазові болі – 71,3%, іррадіація болю в сечовий міхур – 53,7%.

95 хворих (88,0%) проходили курс консервативного лікування, 23 пацієтки (21,3%) приймали гормональні препарати, 51 жінці (47,2%) проведено оперативне лікування – видалення пухлинних вузлів.

Розподіл фіброміом за їхніми основними характеристиками представлено на рис. 3.1.

Так, за локалізацією ЛМ 10,2% пухлин припадало на субмукозну форму, 60,2% – на інтрамуральну і 29,6% – на субсерозну. До I типу доброякісного пухлинного процесу було віднесено 55,6% лейоміом, до II типу – 22,2%, до III типу – 7,4% і до IV типу – 14,8%. Швидкий ріст ЛМ був характерний для 36,1% пацієток. Гіперплазія ендометрію супроводжувала розвиток ЛМ у 51,9% випадків.

Таблиця 3.1

Частота та деякі кількісні показники клінічної характеристики лейоміоми матки

Загальна кількість хворих з ЛМ	108 (100%)
Вік, у якому встановлено діагноз ЛМ, роки	42,65 ± 0,618
Вперше виявлено при профогляді	84 (77,8%)
Розмір ЛМ при першому виявленні в тижнях, як при вагітності	7,34 ± 0,211
Товщина ендометрію при УЗД, мм	9,10 ± 0,331
Супроводжується менорагіями	73 (67,6%)
Супроводжується метрорагіями	55 (50,9%)
Супроводжується тазовими болями	77 (71,3%)
Іррадіація болю в сечовий міхур	58 (53,7%)
Призначалося консервативне лікування	95 (88,0%)
Отримували гормональні препарати	23 (21,3%)
Проведено оперативне лікування	51 (47,2%)

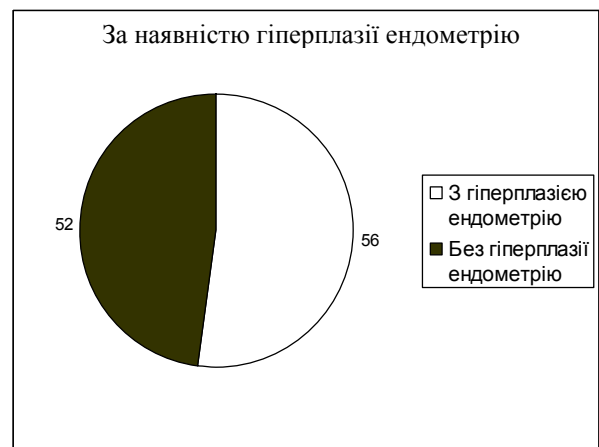
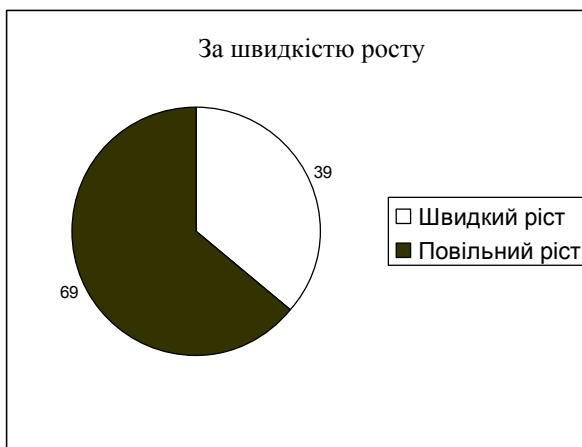


Рис. 3.1. Частота лейоміом матки за різними характеристиками доброякісного пухлинного процесу

Дані порівняльного аналізу деяких клінічних характеристик жінок основної і контрольної груп подано в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Загальна клінічна характеристика пацієнток з лейоміомою матки та жінок контрольної групи

<i>Показники</i>	<i>Хворі з ЛМ (n = 108)</i>	<i>Контрольна група (n = 84)</i>	<i>P</i>
Вік, роки	47,82±0,632	69,75±0,924	<0,001
Вікові групи:			
репродуктивний вік (≤37 років)	7 (6,5%)	–	< 0,001
пременопаузальний вік (38-48 років)	39 (36,1%)	–	
менопаузальний вік (>48 років)	62 (57,4%)	84 (100%)	
Маса тіла, кг	70,65±0,774	68,37±0,645	0,031
Зріст, см	165,07±0,505	163,21±0,521	0,012
ІМТ, кг/м ²	25,923±0,2576	25,682±0,2426	0,506
Групи крові АВ0:			
0 (I)	37 (34,3%)	25 (29,8%)	0,316*
A (II)	51 (47,2%)	34 (40,5%)	
B (III)	14 (13,0%)	19 (22,6%)	
AB (IV)	6 (5,5%)	6 (7,1%)	
Резус-фактор:			
Rh (-)	13 (12,0%)	23 (27,4%)	0,007*
Rh (+)	95 (88,0%)	61 (72,6%)	
Еритроцити, х 10 ¹² /л	3,932±0,0906	3,874±0,0841	0,648
Гемоглобін, г/л	114,05±1,935	120,93±1,827	0,012
Лейкоцити, х 10 ⁹ /л	5,956±0,1708	4,931±0,1724	<0,001
ШОЕ, мм/год	10,72±0,909	7,35±0,310	0,002
Глюкоза крові, ммоль/л	5,016±0,1393	4,930±0,3253	0,793

Примітка: n – кількість пацієнтів, ІМТ – індекс маси тіла, P – статистична значимість відмінностей, * – за χ^2 -критерієм

Як випливає з таблиці, середній вік жінок контрольної групи був значно більшим за відповідного показника пацієнок з ЛМ. Ця обставина значно зменшувала ймовірність появи у них пухлини в майбутньому, оскільки всі вони перебували в менопаузальному віці, який вважається несприятливим чинником для виникнення ЛМ.

Хворі з ЛМ мали вищі показники зросту і маси тіла ($p < 0,05$), проте, за параметрами ІМТ вони не відрізнялися від жінок контрольної групи. Більш низький, якщо порівнювати з контролем, вміст гемоглобіну в крові і вищі показники ШОЕ та вмісту лейкоцитів у жінок з ЛМ могли бути пов'язані із загальними змінами в організмі, зумовленими власне пухлинним процесом та його ускладненнями (кровотечі, запальний процес тощо).

Привертає до себе увагу те, що жінки з ЛМ і без неї (контроль) істотно відрізнялися групами крові за резус-фактором ($p=0,007$). На разі важко сказати, що це: закономірність чи випадковий збіг обставин. Якщо перше, то слід перевірити на значно більшому клінічному матеріалі зв'язок між ЛМ і наявністю Rh-фактора, наскільки останній може претендувати на роль ще одного фактора ризику доброякісних пухлин матки.

3.2. Характеристика факторів ризику лейоміоми матки у пацієнок з пухлиною і жінок контрольної групи

В огляді літератури вже зазначалося, що численні чинники, які претендують на роль факторів ризику ЛМ, можуть бути розділені на кілька категорій: (1) загальні ендогенні, (2) загальні екзогенні і (3) репродуктивно-гінекологічні фактори.

У наших дослідженнях було проведено порівняння частоти деяких із них в основній і контрольній групах жінок.

У табл. 3.3 наведено абсолютну кількість і процентну частку пацієнок, що мали такі загальні фактори ризику ЛМ, як підвищений ІМТ (≥ 25 кг/м²),

наявність доброякісної пухлини матки у матерів і будь-яких злоякісних новоутворень у найближчих родичів та деякі інші.

Таблиця 3.3

Частота деяких загальних ендо- та екзогенних факторів ризику доброякісних пухлин матки у пацієток з лейоміомою та жінок контрольної групи

<i>Показники</i>	<i>Хворі з ЛМ (n = 108)</i>	<i>Контрольна група (n = 84)</i>	<i>P</i>
ІМТ:			
< 25 кг/м ²	49 (45,4%)	41 (48,8%)	0,636
≥ 25 кг/м ²	59 (54,6)	43 (51,2%)	
Наявність ЛМ у матерів пацієток (за даними анамнезу)			
Була	37 (34,3%)	9 (10,7%)	< 0,001
Не було	71 (65,7%)	75 (89,3%)	
Наявність будь-яких злоякісних пухлин у найближчих родичів (за даними анамнезу)			
Були	11 (10,2%)	25 (29,8%)	0,001
Не було	97 (89,8%)	59 (70,2%)	
Наявність сильних стресорних факторів (за даними анамнезу)			
Були	97 (89,8%)	56 (66,7%)	< 0,001
Не було	11 (10,2%)	28 (33,3%)	
Фактори ризику і прояви атеросклерозу:			
артеріальна гіпертензія	45 (41,7%)	62 (73,8%)	< 0,001
цукровий діабет	4 (3,7%)	7 (8,3%)	0,171
метаболічний синдром	30 (27,8)	29 (34,5%)	0,315
порушення мозкового і коронарного кровообігу	20 (18,5%)	30 (35,7%)	0,007

Примітка: n – кількість пацієнтів, ІМТ – індекс маси тіла, P – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Порівняння не виявило відмінностей в розподілі жінок основної і контрольної груп за індексом маси тіла ($p > 0,05$), проте, за іншими показниками ці групи істотно відрізнялися.

Так, у третини хворих з ЛМ (34,3%) матері мали таку ж само пухлину, тимчасом як у жінок контрольної групи цей показник був утричі менший (10,7%). Що стосується злоякісних пухлин будь-якої локалізації у найближчих родичів, то ситуація була протилежною: таких жінок в основній групі було 10,2%, а в контрольній – 29,8%. Наявність сильних стресорних факторів була характерною для 89,8% пацієток з ЛМ і для 66,7% жінок, що не мали такої пухлини ($p < 0,001$).

Оскільки за однією з гіпотез механізми проліферації ГМК у доброякісних пухлинах міометрію мають багато спільного з розвитком атероматозного процесу в артеріальних судинах (див. огляд літератури), цікаво було проаналізувати частоту деяких факторів ризику і проявів атеросклерозу в групах порівняння. Виявилось, що в контрольній групі частота артеріальної гіпертензії і порушень мозкового та коронарного кровообігу була вищою, ніж у жінок з ЛМ, чого не можна було сказати про частоту цукрового діабету і метаболічного синдрому. Одна з причин таких розбіжностей могла бути пов'язана з віковими відмінностями досліджуваних груп порівняння. Аби усунути ці відмінності, ми провели подібний аналіз тільки у жінок менопаузального віку (табл. 3.4) і з'ясували, що тільки за одним чинником – частотою артеріальної гіпертензії – основна і контрольна групи відрізняються між собою.

Таблиця 3.4

Частота деяких факторів ризику атеросклерозу в пацієток з лейоміомою матки менопаузального віку та жінок контрольної групи

<i>Показники</i>	<i>Хворі з ЛМ (n = 62)</i>	<i>Контрольна група (n = 84)</i>	<i>P</i>
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	33 (53,2%)	43 (51,2%)	0,808
Артеріальна гіпертензія	31 (50,0%)	62 (73,8%)	0,003
Цукровий діабет	3 (4,8%)	7 (8,3%)	0,409
Метаболічний синдром	20 (32,3%)	29 (34,5%)	0,774
Порушення мозкового і коронарного кровообігу	15 (24,2%)	30 (35,7%)	0,136

У табл. 3.5 наведено дані про частоту деяких характеристик і різних порушень репродуктивної системи жінок, серед яких є й такі, що претендують на роль репродуктивно-гінекологічних факторів ризику ЛМ.

Таблиця 3.5

Характеристика гінекологічних факторів ризику доброякісних пухлин матки у пацієток з лейоміомою та жінок контрольної групи

	<i>Хворі з ЛМ (n = 108)</i>	<i>Контрольна група (n = 84)</i>	<i>P</i>
Настання менархе до 15 років	82 (75,9%)	53 (63,1%)	0,054
Нерегулярні місячні	19 (17,6%)	45 (53,6%)	< 0,001
Альгодисменорея	55 (50,9%)	43 (51,2%)	0,971
Гіперполіменорея	58 (53,7%)	36 (42,9%)	0,136
Статевий дебют не відбувся до 19 років	42 (38,9%)	32 (38,1%)	0,911
Кількість вагітностей	3,52±0,158	4,68±0,332	0,001*
Кількість пологів	1,83±0,093	3,15±0,228	< 0,001*
Кількість штучно перерваних вагітностей	1,61±0,123	1,54±0,240	0,766*
Ектопія шийки матки	57 (52,8%)	46 (54,8%)	0,784
Проведення конізації шийки матки	23 (21,3%)	38 (45,2%)	< 0,001
Кісти чи кістоми яєчників	34 (31,5%)	25 (29,8%)	0,798
Запальні процеси в додатках	77 (71,3%)	32 (38,1%)	< 0,001
Синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці	37 (34,3%)	22 (26,2%)	0,229
Настання менопаузи до 53 років	8 (12,9%)**	32 (38,1%)	0,001

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, *P* – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм, * – за t-критерієм, ** – *n*=62

Як впливає з цієї таблиці, лише за шістьма показниками пацієтки з ЛМ відрізнялися від жінок контрольної групи. Це стосується таких характеристик, як нерегулярні місячні, кількість вагітностей і пологів,

розвиток запального процесу в додатках матки, проведення конізації шийки матки, настання менопаузи до 53 років. У хворих з ЛМ усі ці показники були нижчими, ніж у жінок контрольної групи, за винятком одного – частоти запальних процесів у додатках матки, яка виявилася вдвічі вищою (71,3% проти 38,1%, $p < 0,001$).

Один з відомих факторів ризику ЛМ – настання менархе до 15 років – у пацієнок з пухлиною виявлявся частіше (75,9%), ніж у жінок контрольної групи (63,1%), проте показник статистичної вірогідності (P) лише наближався до 95%-порогу і становив 0,054.

Таким чином, наведені вище результати дають підстави стверджувати, що у хворих з ЛМ деякі показники, які характеризують наявність факторів, що можуть мати стосунок до виникнення і розвитку доброякісних пухлин матки, є вищими, ніж у жінок контрольної групи. Такими власне є (1) наявність ЛМ у матерів пацієнок, (2) сильні і постійні стресорні фактори в побуті і на роботі, (3) запальні процеси в додатках матки.

Водночас немає вагомих підстав, а тому важко сказати, чи зменшують ймовірність розвитку ЛМ такі фактори, як наявність будь-яких злоякісних новоутворень у найближчих родичів, нерегулярні місячні, збільшення кількості вагітностей і пологів, конізація шийки матки і настання менопаузи до 53 років, – чинники, частота виявлення яких в основній групі була нижчою, ніж в контролі.

3.3. Фактори ризику доброякісних пухлин матки у пацієнок з різними характеристиками лейоміоми

Беручи до уваги поділ ЛМ на типи (групи, форми) залежно від різних характеристик пухлини (див. вище), ми проаналізували частоту загальних і гінекологічних факторів ризику доброякісних новоутворень матки залежно від локалізації вузлів, швидкості їх росту і наявності супутньої гіперплазії ендометрію.

В табл. 3.6 подано дані щодо частоти встановлених загальних факторів ризику ЛМ у жінок з різною локалізацією міоматозних вузлів.

Таблиця 3.6

Частота деяких загальних ендо- та екзогенних факторів ризику доброякісних пухлин матки у пацієнток, хворих на лейоміому з різною локалізацією вузлів

Показники	Локалізація ЛМ			P
	Субмукозна (n=11)	Інтamuraльна (n=65)	Субсерозна (n=32)	
ІМТ:				
< 25 кг/м ²	7 (63,6%)	25 (38,5%)	17 (53,1%)	0,173
≥ 25 кг/м ²	4 (36,4%)	40 (61,5%)	15 (46,9%)	
Наявність ЛМ у матерів пацієнток (за даними анамнезу)				
Була	4 (36,4%)	20 (30,8%)	13 (40,6%)	0,622
Не було	7 (63,6%)	45 (69,2%)	19 (59,4%)	
Наявність будь-яких злоякісних пухлин серед найближчих родичів (за даними анамнезу)				
Були	1 (9,1%)	8 (12,3%)	2 (6,3%)	0,645
Не було	10 (90,9%)	57 (87,7%)	30 (93,8%)	
Наявність сильних стресорних факторів (за даними анамнезу)				
Були	8 (72,7%)	61 (93,8%)	28 (87,5%)	0,088
Не було	3 (27,3%)	4 (6,2%)	4 (12,5%)	
Фактори ризику і прояви атеросклерозу:				
артеріальна гіпертензія	4 (36,4%)	24 (36,9%)	17 (53,1%)	0,293
цукровий діабет	1 (9,1%)	1 (1,5%)	2 (6,3%)	0,312
метаболічний синдром	5 (45,5%)	18 (27,7%)	7 (21,9%)	0,322
порушення мозкового і коронарного кровообігу	4 (36,4%)	11 (16,9%)	5 (15,6%)	0,271

Примітка: n – кількість пацієнтів, ІМТ – індекс маси тіла, P – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Аналіз не виявив жодного зв'язку між наведеними загальними факторами ризику ЛМ і локалізацією її вузлів.

Те ж саме можна сказати і стосовно гінекологічних факторів ризику ЛМ (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Характеристика гінекологічних факторів ризику доброякісних пухлин матки у пацієток з лейоміомою матки різної локалізації

	Локалізація ЛМ			P
	Субмукозна (n=11)	Інтрамуральна (n = 65)	Субсерозна (n = 32)	
Настання менархе до 15 років	7 (63,6%)	51 (78,5%)	24 (75,0%)	0,562
Нерегулярні місячні	1 (9,1%)	11 (16,9%)	7 (21,9%)	0,615
Альгодисменорея	4 (36,4%)	31 (47,7%)	20 (62,5%)	0,232
Гіперполіменорея	6 (54,5%)	34 (52,3%)	18 (56,3%)	0,934
Статевий дебют не відбувся до 19 років	5 (45,5%)	28 (43,1%)	9 (28,1%)	0,326
Кількість вагітностей	3,18±0,536	3,68±0,222	3,31±0,217	0,458*
Кількість пологів	1,55±0,340	1,92±0,117	1,75±0,168	0,412*
Кількість штучно перерваних вагітностей	1,55±0,413	1,66±0,164	1,53±0,206	0,881*
Ектопія шийки матки	6 (54,5%)	36 (55,4%)	15 (46,9%)	0,727
Кісти чи кістоми яєчників	6 (54,5%)	20 (30,8%)	8 (25,0%)	0,187
Запальні хвороби додатків	5 (45,5%)	48 (73,8%)	24 (75,0%)	0,135
Конізація шийки матки	4 (36,4%)	13 (20,0%)	6 (18,8%)	0,432
Синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці	5 (45,5%)	18 (27,7%)	14 (43,8%)	0,208

Примітка: n – кількість пацієнтів, P – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм, * – за F-критерієм (методика ANOVA)

При порівнянні частоти зовнішніх факторів ризику ЛМ у пацієток зі швидким і відносно повільним ростом пухлини виявлено відмінності тільки двох показників (табл. 3.8). У хворих зі швидким ростом ЛМ частішою була наявність сильних стресорних факторів (97,4% проти 85,5%, p=0,049), у той же час артеріальна гіпертензія виявлялася у них рідше (28,2% проти 49,3%, p=0,033).

**Частота деяких загальних ендо- та екзогенних факторів ризику
доброякісних пухлин матки у пацієнок з різною швидкістю росту
лейоміоми**

<i>Показники</i>	<i>Швидкий ріст ЛМ (n = 39)</i>	<i>Повільний ріст ЛМ (n = 69)</i>	<i>P</i>
ІМТ:			
< 25 кг/м ²	19 (48,7%)	30 (43,5%)	0,599
≥ 25 кг/м ²	20 (51,3%)	39 (56,5%)	
Наявність ЛМ у матерів пацієнок (за даними анамнезу)			
Була	14 (35,9%)	23 (33,3%)	0,787
Не було	25 (64,1%)	46 (66,7%)	
Наявність будь-яких злоякісних пухлин серед найближчих родичів (за даними анамнезу)			
Були	4 (10,3%)	7 (10,1%)	0,985
Не було	35 (89,7%)	62 (89,9%)	
Наявність сильних стресорних факторів (за даними анамнезу)			
Були	38 (97,4%)	59 (85,5%)	0,049
Не було	1 (2,6%)	10 (14,5%)	
Фактори ризику і прояви атеросклерозу:			
артеріальна гіпертензія	11 (28,2%)	34 (49,3%)	0,033
цукровий діабет	1 (2,6%)	3 (4,3%)	0,637
метаболічний синдром	8 (20,5%)	22 (31,9%)	0,205
порушення мозкового і коронарного кровообігу	7 (17,9%)	13 (18,8%)	0,909

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, ІМТ – індекс маси тіла, *P* – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Що стосується можливих гінекологічних факторів ризику, то, як і при попередньому аналізі, жодних відмінностей між пацієнтками зі швидким, з одного боку, і відносно повільним ростом, з другого, не було виявлено (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Характеристика гінекологічних факторів ризику доброякісних пухлин матки у пацієток з лейоміомою залежно від швидкості росту пухлини

	<i>Швидкий ріст ЛМ (n = 39)</i>	<i>Повільний ріст ЛМ (n = 69)</i>	<i>P</i>
Настання менархе до 15 років	31 (79,5%)	51 (73,9%)	0,515
Нерегулярні місячні	8 (20,5%)	11 (15,9%)	0,549
Альгодисменорея	19 (48,7%)	36 (52,2%)	0,730
Гіперполіменорея	20 (51,3%)	38 (55,1%)	0,704
Статевий дебют не відбувся до 19 років	15 (38,5%)	27 (39,1%)	0,945
Кількість вагітностей	3,38±0,302	3,59±0,179	0,525*
Кількість пологів	1,67±0,157	1,93±0,114	0,177*
Кількість штучно перерваних вагітностей	1,62±0,2	1,61±0,156	0,979*
Ектопія шийки матки	20 (51,3%)	37 (53,6%)	0,815
Кісти чи кістоми яєчників	9 (23,1%)	25 (36,2%)	0,157
Запальні хвороби додатків	27 (69,2%)	50 (72,5%)	0,721
Конізація шийки матки	12 (30,8%)	11 (15,9%)	0,071
Синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці	14 (35,9%)	23 (33,3%)	0,787

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, *P* – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм, * – за t-критерієм

І нарешті, було проведено аналіз частоти факторів ризику ЛМ з урахуванням наявності гіперплазії ендометрію (ГЕ) (табл. 3.10 і 3.11).

Що стосується загальних ендо- і екзогенних ФР пухлини, то жодних відмінностей між їх частотою у пацієток з ГЕ і без неї не встановлено.

Серед характеристик гінекологічного статусу три показники істотно відрізнялися: кількість пологів у пацієток з ГЕ була вищою (2,05±0,13 проти 1,6±0,12, $p=0,013$), а частота конізації шийки матки і синдрому Штейна-Левенталя нижчою (відповідно 10,7% проти 32,7%, $p=0,005$, і 21,4% проти 48,1%, $p=0,004$), якщо порівнювати з пацієтками, у яких ГЕ не виявляли.

Таблиця 3.10

Частота виявлення загальних ендогенних та екзогенних факторів ризику доброякісних пухлин матки у пацієток з лейоміомою залежно від наявності гіперплазії ендометрію

<i>Показники</i>	<i>Гіперплазія ендометрію була (n = 56)</i>	<i>Гіперплазії ендометрію не було (n = 52)</i>	<i>P</i>
ІМТ:			
< 25 кг/м ²	24 (42,9%)	25 (48,1%)	0,586
≥ 25 кг/м ²	32 (57,1%)	27 (51,9%)	
Наявність ЛМ у матерів пацієток (за даними анамнезу)			
Була	17 (30,4%)	20 (38,5%)	0,375
Не було	39 (69,6%)	32 (61,5%)	
Наявність будь-яких злоякісних пухлин серед найближчих родичів (за даними анамнезу)			
Були	6 (10,7%)	5 (9,6%)	0,850
Не було	50 (89,3%)	47 (90,4%)	
Наявність сильних стресорних факторів (за даними анамнезу)			
Були	51 (91,1%)	46 (88,5%)	0,654
Не було	5 (8,9%)	6 (11,5%)	
Фактори ризику і прояви атеросклерозу:			
артеріальна гіпертензія	25 (44,6%)	20 (38,5%)	0,515
цукровий діабет	2 (3,6%)	2 (3,8%)	0,940
метаболічний синдром	13 (23,2%)	17 (32,7%)	0,272
порушення мозкового і коронарного кровообігу	9 (16,1%)	11 (21,2%)	0,497

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, ІМТ – індекс маси тіла, *P* – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Таблиця 3.11

Характеристика гінекологічних факторів ризику доброякісних пухлин матки у пацієток з лейоміомою залежно від наявності гіперплазії ендометрію

	<i>Гіперплазія була (n = 56)</i>	<i>Гіперплазії не було (n = 52)</i>	<i>P</i>
Настання менархе до 15 років	46 (82,1%)	36 (69,2%)	0,117
Нерегулярні місячні	11 (19,6%)	8 (15,4%)	0,561
Альгодисменорея	28 (50,0%)	27 (51,9%)	0,842
Гіперполіменорея	28 (50,0%)	30 (57,7%)	0,423
Статевий дебют не відбувся до 19 років	24 (42,9%)	18 (34,6%)	0,380
Кількість вагітностей	3,77±0,202	3,25±0,241	0,101*
Кількість пологів	2,05±0,131	1,60±0,124	0,013*
Кількість штучно перерваних вагітностей	1,57±0,163	1,65±0,186	0,739*
Ектопія шийки матки	28 (50,0%)	29 (55,8%)	0,548
Кісти чи кістоми яєчників	17 (30,4%)	17 (32,7%)	0,794
Запальні хвороби додатків	37 (66,1%)	40 (76,9%)	0,213
Конізація шийки матки	6 (10,7%)	17 (32,7%)	0,005
Синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці	12 (21,4%)	25 (48,1%)	0,004

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, *P* – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм, * – за t-критерієм

Отже, не встановлено жодного зв'язку між вивченими факторами ризику ЛМ і локалізацією її вузлів. Для лейоміом зі швидким ростом більш характерною є наявність у їх носіїв сильних стресорних факторів і рідше виявляється у них артеріальна гіпертензія, якщо порівнювати з пацієнтками, що мають пухлини з відносно повільним ростом. У жінок, у яких ЛМ поєднується з ГЕ, більша кількість пологів, і меншою є частота конізації шийки матки та синдрому Штейна-Левенталя у порівнянні з пацієнтками без ознак ГЕ.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМУ 1G/2G-1607 ГЕНА *MMP-1* З РОЗВИТКОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ, ОСНОВНИМИ ФАКТОРАМИ ЇЇ РИЗИКУ, ПЕРЕБІГОМ ТА КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ

4.1. Частота поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у пацієнток основної і контрольної груп, визначення впливу варіантів цього гена на виникнення лейоміоми матки та деякі антропометричні показники і показники крові

Вивчення ролі спадкових чинників у розвитку патологічних процесів і хвороб ґрунтується на багатьох сучасних методах молекулярно-генетичних досліджень, серед яких встановлення асоціації різних варіантів SNP різних генів з патогенетичними механізмами порушень, що виникають в організмі під впливом етіологічних факторів.

Складний і досі не з'ясований патогенез лейоміоми матки спонукає до пошуку генів, що можуть мати стосунок до різних аспектів доброякісного пухлинного росту. Серед таких гени матриксних металопротеїназ, що стали об'єктом нашої роботи.

Відповідно до поставлених у дослідженні завдань було проведено генотипування пацієнток з ЛМ і жінок контрольної групи за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і встановлено частоту алелів 1G та 2G, а також співвідношення між гомозиготами за основним алелем (1G/1G), гетерозиготами (1G/2G) і гомозиготами за альтернативним алелем (2G/2G).

Результати, одержані в цих дослідженнях, подано в табл. 4.1 і на рис. 4.1. Як впливає з наведених даних, хворі з ЛМ і жінки контрольної групи істотно відрізнялися як за співвідношенням алелів, так і за частотою генотипів. Так, у контрольній групі частота алелів 1G і 2G становила відповідно 0,44 і 0,56, тимчасом як у пацієнток з ЛМ – 0,32 і 0,68. При цьому

показник статистичної значимості P дорівнював 0,0199, тобто був меншим за 0,05, що свідчило про високу вірогідність виявлених відмінностей.

Таблиця 4.1

Частота алелів та алельних варіантів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у контрольній групі і у хворих з лейоміомою матки (ЛМ)

	<i>Контрольна група</i>	<i>Хворі з ЛМ</i>
1G-алель	0,44	0,32
2G-алель	0,56	0,68
$\chi^2 = 5,416, P = \mathbf{0,0199}$		
Гомозиготи 1G/1G, <i>n</i> (%)	15 (17,8)	9 (8,3)
Гетерозиготи 1G/2G, <i>n</i> (%)	44 (52,4)	51 (47,2)
Гомозиготи 2G/2G, <i>n</i> (%)	25 (29,8)	48 (44,5)
Разом	84 (100)	108 (100)
$\chi^2 = 6,362, P = \mathbf{0,042}$		
P'	> 0,05	> 0,05

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, P відображає статистичну значимість відмінностей між основною і контрольною групами, P' – відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга

Як в основній, так і контрольній групі, розподіл генотипів за вивченим SNP не відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга.

Співвідношення генотипів 1G/1G:1G/2G:2G/2G у жінок контрольної групи становило 17,8%:52,4%:29,8%, а в основній – 8,3%:47,2%:44,5%. Відмінності між цими показниками, проаналізовані за допомогою критерію χ^2 Пірсона, виявилися статистично вірогідними ($P=0,042$). У хворих з ЛМ частота гомозигот за алелем 1G була вищою, а гомозигот за алелем 2G, навпаки, нижчою, якщо порівнювати з жінками контрольної групи.

Отже, на підставі цих даних можна стверджувати про існування асоціації між алельним поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і розвитком ЛМ.

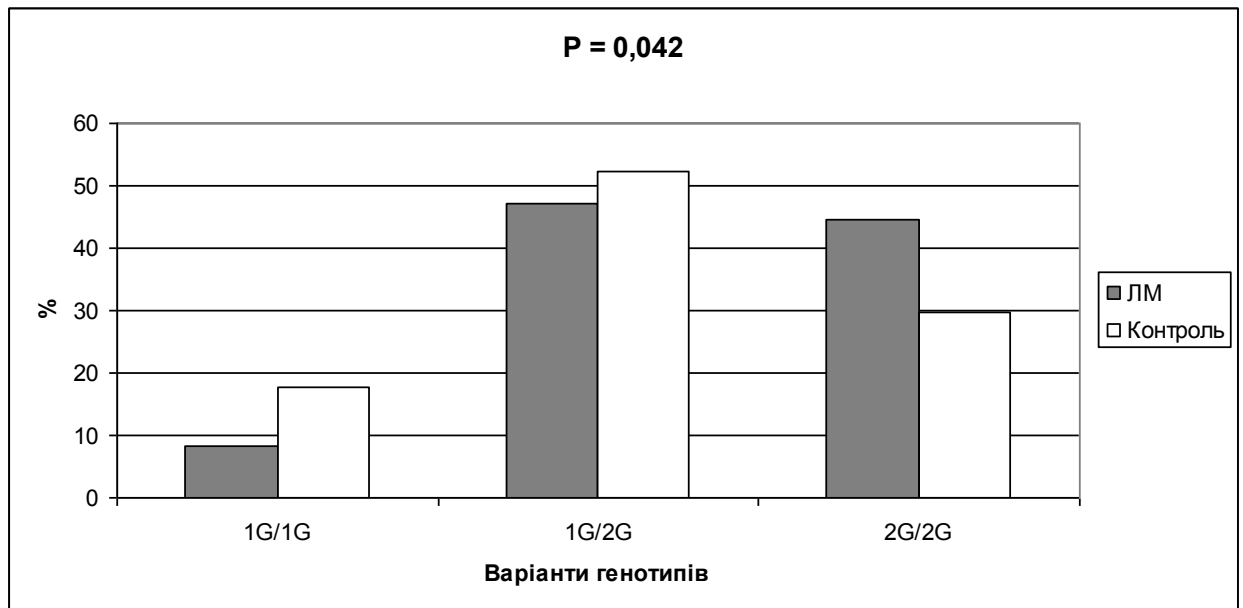


Рис. 4.1. Розподіл алельних варіантів гена *MMP-1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 у хворих з лейоміомою матки (ЛМ) і в контрольній групі. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Методом логістичної регресії встановлено, що ризик розвитку ЛМ у гомозигот за 2G-алелем у 3,2 раза вищий, ніж у гомозигот за алелем 1G (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Аналіз ризику лейоміоми матки залежно від генотипу за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* (метод логістичної регресії)

Генотип	КР	СП	СВ	P	OR	95% ДІ для OR
1G/2G	0,658	0,469	1,970	0,160	1,932	0,770 – 4,845
2G/2G	1,163	0,488	5,670	0,017	3,200	1,228 – 8,336

Примітка: порівняння відносно генотипу 1G/1G. КР – коефіцієнт регресії, СП – стандартна похибка, СВ – статистика Вальда, P – статистична значимість, OR – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал

Результати проведеного статистичного аналізу щодо деяких кількісних антропометричних показників і показників крові у жінок основної і контрольної груп з різними генотипами наведено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Антропометричні і деякі показники крові у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 (M±m)

Показники		1G/1G	1G/2G	2G/2G	F	P ₁
Зріст, см	Контроль	162,2±0,95 (15)	164,1±0,74 (44)	162,2±0,99 (25)	1,756	0,179
	ЛМ	165,3±0,37(9)	164,2±0,76 (51)	166,0±0,78 (48)	1,415	0,248
	P ₂	0,022	0,956	0,005		
Маса тіла, кг	Контроль	65,9±1,44	69,0±0,93	68,8±1,10	1,674	0,194
	ЛМ	69,0±2,53	69,7±1,08	71,9±1,22	1,144	0,322
	P ₂	0,258	0,596	0,010		
ІМТ, кг/м ²	Контроль	25,0±0,50	25,6±0,32	26,2±0,50	1,325	0,271
	ЛМ	25,3±1,02	25,9±0,36	26,1±0,40	0,395	0,675
	P ₂	0,817	0,693	0,967		
Еритроцити, x 10 ¹² /л	Контроль	3,68±0,19	3,91±0,114	3,92±0,167	0,574	0,566
	ЛМ	4,19±0,331	3,98±0,134	3,83±0,133	0,682	0,508
	P ₂	0,166	0,691	0,670		
Гемоглобін, г/л	Контроль	120,7±4,21	120,9±2,55	121,2±3,48	0,004	0,996
	ЛМ	114,3±3,35	116,6±2,91	111,3±2,99	0,830	0,439
	P ₂	0,301	0,275	0,046		
Лейкоцити, x 10 ⁹ /л	Контроль	4,25±0,291	5,25±0,27	4,78±0,257	2,483	0,090
	ЛМ	5,40±0,434	6,04±0,272	5,98±0,242	0,491	0,613
	P ₂	0,033	0,044	0,003		
ШОЕ, мм/год	Контроль	8,0±1,13	6,86±0,326	7,80±0,548	1,360	0,262
	ЛМ	10,22±1,507	10,31±1,377	11,25±1,417	0,133	0,876
	P ₂	0,247	0,025	0,09		
Глюкоза крові, ммоль/л	Контроль	5,19±0,951	4,92±0,445	4,80±0,536	0,079	0,924
	ЛМ	5,80±0,710	4,87±0,083	5,02±0,270	1,595	0,208
	P ₂	0,655	0,910	0,674		

Примітка: F – критерій Фішера, P₁ і P₂ – значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (P₁) і між контролем та ЛМ за t-критерієм Стьюдента (P₂). У дужках – кількість пацієнтів

За даними однофакторного дисперсійного аналізу, не виявлено статистично значимих відмінностей жодного показника у пацієток з різними генотипами як у контрольній, так і в основній групі.

При порівнянні цих груп між собою з'ясувалося, що у жінок з генотипом 1G/1G зріст і кількість лейкоцитів у периферичній крові є більшими у хворих з ЛМ, ніж у контролі. У гетерозигот, що мають пухлину, вищими, ніж у контролі, були ШОЕ і вміст білокрівців, а у гомозигот за 2G-алелем такими виявилися зріст, маса тіла, ШОЕ і кількість лейкоцитів. Тільки вміст гемоглобіну крові у хворих з ЛМ з таким генотипом був меншим, ніж у жінок контрольної групи.

4.2. Зв'язок варіантів гена *MMP-1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 із загальними факторами ризику лейоміоми матки

Як зазначалося в огляді літератури, велика кількість чинників претендує сьогодні на роль факторів ризику лейоміоми матки. За своїм походженням їх можна розділити на внутрішні (ендогенні) і зовнішні (екзогенні). Одні з них діють на організм у цілому, а тому є сенс називати їх загальними, інші – безпосередньо пов'язані з репродуктивною функцією жінок і можуть бути об'єднані в окрему групу.

У цій частині розділу мова піде про деякі загальні ендо- та екзогенні фактори, що можуть, за даними літератури, мати стосунок до виникнення і розвитку доброякісних пухлин матки. До таких належать індекс маси тіла, дані анамнезу щодо ЛМ і злоякісних пухлин у найближчих родичів обстежених жінок, наявність сильних стресорних факторів на роботі і в побуті, загальні порушення обміну речовин, хвороби і патологічні процеси в системі кровообігу.

У проведених нами дослідженнях удалося проаналізувати зв'язок наведених вище чинників з алельним поліморфізмом гена *MMP-1*, виділивши

у групах порівняння підгрупи, однакові за наявністю чи відсутністю кожного окремого потенційного фактору ризику.

Поділ пацієток на підгрупи за величиною ІМТ не виявив жодного зв'язку між розподілом генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* та ймовірністю розвитку ЛМ як у жінок з показником $< 25 \text{ кг/м}^2$, так і у пацієток, що мали $\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від індексу маси тіла (ІМТ)

Генотип	ІМТ $<25\text{кг/м}^2$, n (%)		ІМТ $\geq 25\text{кг/м}^2$, n (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>1G/1G</i>	9 (22,0)	6 (12,2)	6 (14,0)	3 (5,1)
<i>1G/2G</i>	22 (53,7)	24 (49,0)	22 (51,1)	27 (45,7)
<i>2G/2G</i>	10 (22,3)	19 (38,8)	15 (34,9)	29 (49,2)
	$\chi^2 = 2,791$; $P_1 = 0,248$		$\chi^2 = 3,542$; $P_1 = 0,170$	
	$P_2 = 0,460$; $P_3 = 0,308$			

Примітка: n – кількість осіб, P_1 – значимість відмінностей між контролем та ЛМ, P_2 – між жінками контрольної групи, P_3 – між пацієтками основної групи

Не виявлено відмінностей в частоті генотипів між порівнюваними підгрупами і всередині контрольної та основної груп (P_2 і $P_3 > 0,05$).

Подібну картину спостерігали при дослідженні зв'язку генетичного поліморфізму з розвитком ЛМ у пацієток, матері яких мали й не мали такої пухлини (табл. 4.5).

Проведений аналіз у відповідних підгрупах жінок не виявив жодної асоціації поліморфних варіантів гена *MMP-1* з ЛМ.

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у контрольній і основній групах залежно від наявності лейоміоми матки у матерів пацієток (за даними анамнезу)

Генотип	ЛМ не було, <i>n</i> (%)		ЛМ була, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>1G/1G</i>	12 (16,0)	6 (8,5)	3 (33,3)	3 (8,1)
<i>1G/2G</i>	41 (57,7)	36 (50,7)	3 (33,3)	15 (40,5)
<i>2G/2G</i>	22 (29,3)	29 (40,8)	3 (33,3)	19 (51,4)
	$\chi^2 = 4,119; P_1 = 0,128$		$\chi^2 = 3,178; P_1 = 0,204$	
	$P_2 = 0,351; P_3 = 0,566$			

Примітка: див. табл. 4.4

Проте, таку асоціацію вдалося встановити при вивченні підгруп жінок, утворених на підставі даних про наявність будь-яких злоякісних пухлин у найближчих родичів (рис. 4.2). З'ясувалося, що розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом у жінок основної і контрольної груп, у яких не було таких родичів, істотно відрізнявся, чого не можна було сказати стосовно жінок, у яких такі родичі були.

Так, у першій з цих підгруп співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за алелем 2G становило у хворих з ЛМ 8,2%, 46,4% і 45,4%, тимчасом як у жінок контрольної групи – 18,6%, 55,9% і 25,4% ($\chi^2=7,779, P=0,020$). У пацієток, що мали близьких родичів зі злоякісними пухлинами, відповідні показники в основній групі дорівнювали 9,1%, 54,5% і 36,4%, а в контролі – 16%, 44% і 40% ($\chi^2=0,468, P=0,791$).

Наступним чинником, що може бути пов'язаний з ризиком розвитку ЛМ, є фактори, здатні викликати сильні стресові реакції як в побуті, так і на

роботі. За даними анамнезу, більшість жінок обох груп вказували на наявність у їхньому житті таких факторів.

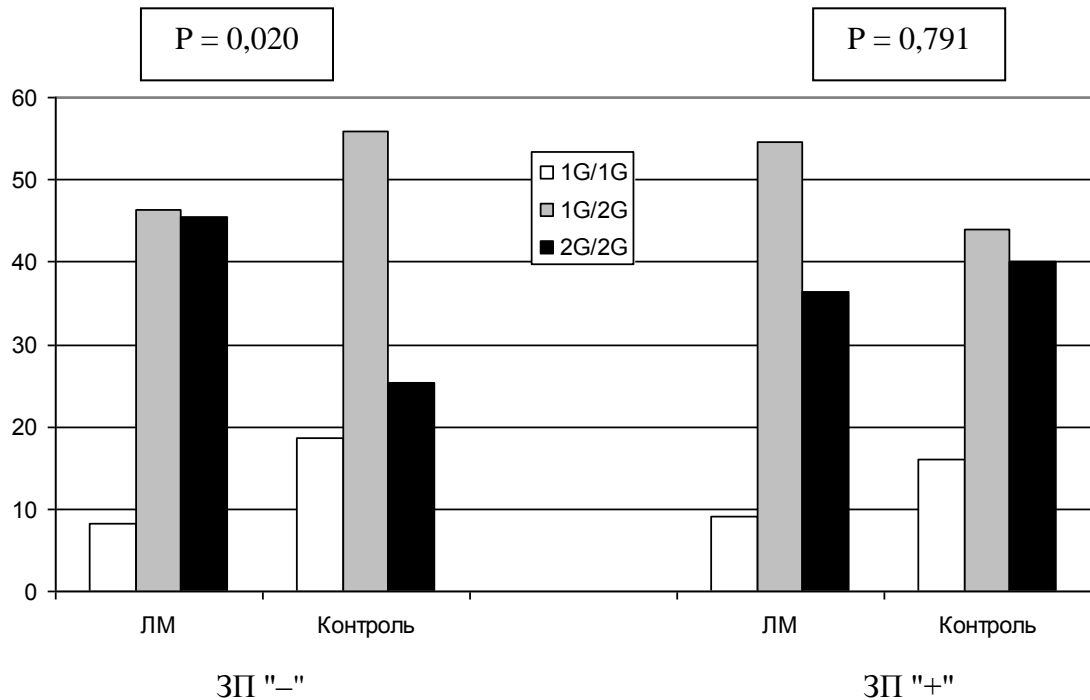


Рис. 4.2. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у підгрупах жінок, що не мали (ЗП "-") і мали (ЗП "+") найближчих родичів, хворих на злоякісні пухлини будь-якої локалізації. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

З табл. 4.6. випливає, що в жодній з підгруп, утворених на підставі наявності чи відсутності сильних стресорних факторів, немає зв'язку між частотою генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* і розвитком ЛМ. Щоправда у підгрупі, де такі фактори були, відмінності між основною і контрольною групою жінок перебували на межі статистичної значимості ($P=0,056$).

Окрему групу чинників, що можуть мати стосунок до факторів ризику ЛМ, складають порушення метаболізму і ураження серцево-судинної системи, тісно пов'язані з атеросклеротичним процесом. Останній, як про це йшлося в огляді літератури, має багато спільного з доброякісними проліферативними процесами у м'язовому шарі матки.

Таблиця 4.6

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у контрольній і основній групах залежно від наявності сильних стресорних факторів (СФ) (за даними анамнезу)

Генотип	СФ не було, <i>n</i> (%)		СФ були, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>1G/1G</i>	5 (17,9)	2 (18,2)	10 (17,9)	7 (7,2)
<i>1G/2G</i>	15 (53,6)	6 (45,5)	29 (51,8)	46 (47,4)
<i>2G/2G</i>	8 (28,6)	4 (36,4)	17 (30,4)	44 (45,4)
	$\chi^2 = 0,258$; $P_1 = 0,879$		$\chi^2 = 5,760$; $P_1 = 0,056$	
	$P_2 = 0,984$; $P_3 = 0,446$			

Примітка: див. табл. 4.4

З огляду на це в роботі було проаналізовано чотири фактори, інформацію про яких одержано в процесі клінічного обстеження пацієнок: метаболічний синдром, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія і наявність порушень мозкового та коронарного кровообігу.

У табл. 4.8 наведено дані про частоту генотипів за досліджуваним SNP у жінок основної і контрольної групи залежно від наявності метаболічного синдрому. Як випливає з цієї таблиці, у жодній з підгруп не виявлено зв'язку між розподілом поліморфних варіантів гена *MMP-1* і ЛМ.

Водночас такий зв'язок встановлено у жінок, що не хворіють на цукровий діабет (табл. 4.9). У них, на відміну від діабетиків, відмінності між частотою генотипів за вивченим SNP в основній і контрольній групі були статистично вірогідними ($P=0,049$). У хворих на ЛМ частота гомозигот *1G/1G* виявилася меншою, а гомозигот *2G/2G*, навпаки, більшою, ніж у жінок контрольної групи.

Таблиця 4.7

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності метаболічного синдрому (МС)

Генотип	МС немає, n (%)		МС є, n (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>1G/1G</i>	11 (20,0)	7 (9,0)	4 (13,8)	2 (6,7)
<i>1G/2G</i>	30 (54,5)	40 (51,3)	14 (48,3)	11 (36,7)
<i>2G/2G</i>	14 (25,5)	31 (39,7)	11 (37,9)	17 (56,7)
	$\chi^2 = 4,909; P_1 = 0,086$		$\chi^2 = 2,296; P_1 = 0,317$	
	$P_2 = 0,462; P_3 = 0,284$			

Примітка: див. табл. 4.4

Таблиця 4.8

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності цукрового діабету (ЦД)

Генотип	ЦД немає, n (%)		ЦД є, n (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>1G/1G</i>	14 (18,2)	8 (7,7)	1 (14,3)	1 (25,0)
<i>1G/2G</i>	39 (50,6)	50 (48,1)	5 (71,4)	1 (25,0)
<i>2G/2G</i>	24 (31,2)	46 (44,2)	1 (14,3)	2 (50,0)
	$\chi^2 = 6,016; P_1 = \mathbf{0,049}$		$\chi^2 = 2,357; P_1 = 0,308$	
	$P_2 = 0,397, P_3 = 0,549,$			

Примітка: див. табл. 4.4

Аналіз розподілу генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 у жінок з нормальним і підвищеним артеріальним тиском дозволив виявити асоціацію між досліджуваним генетичним фактором і розвитком ЛМ тільки у пацієток, що мали артеріальну гіпертензію (АГ) (рис. 4.3).

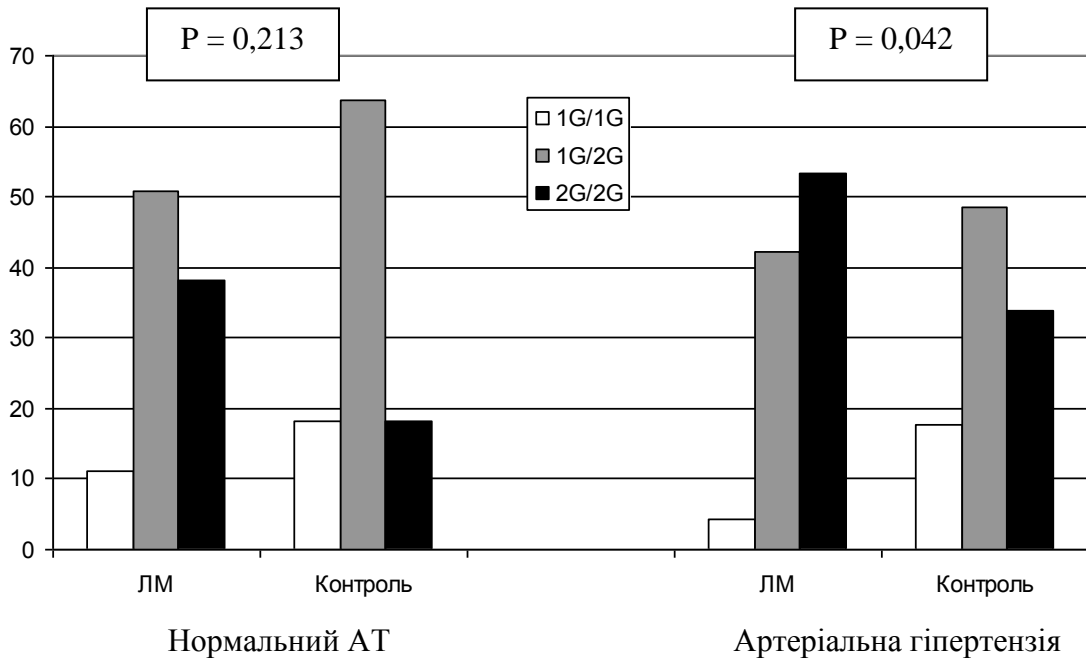


Рис. 4.3. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у підгрупах жінок, з нормальним артеріальним тиском (АТ) і артеріальною гіпертензією. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Так, у хворих з ЛМ та АГ співвідношення між генотипами 1G/1G, 1G/2G і 2G/2G становило 4,4%, 42,2% і 53,3%, а у жінок контрольної групи, що мали підвищений тиск – 17,7%, 48,4% і 33,9% (P=0,042). У перших частота гомозигот за основним алелем виявилася меншою, а гомозигот за алелем 2G – більшою, ніж у контролі.

Поділ пацієток на підгрупи залежно від наявності порушень мозкового і коронарного кровообігу дозволив виявити асоціацію поліморфних варіантів гена *MMP-1* з ЛМ тільки у жінок, що не мали таких порушень (рис. 4.4). Частота генотипів за вивченим SNP у цій підгрупі

становила у хворих з ЛМ: 1G/1G – 6,8%, 1G/2G – 51,1%, 2G/2G – 42%; а в контрольній групі: 20,4%, 51,9% і 27,8% відповідно (P=0,030).

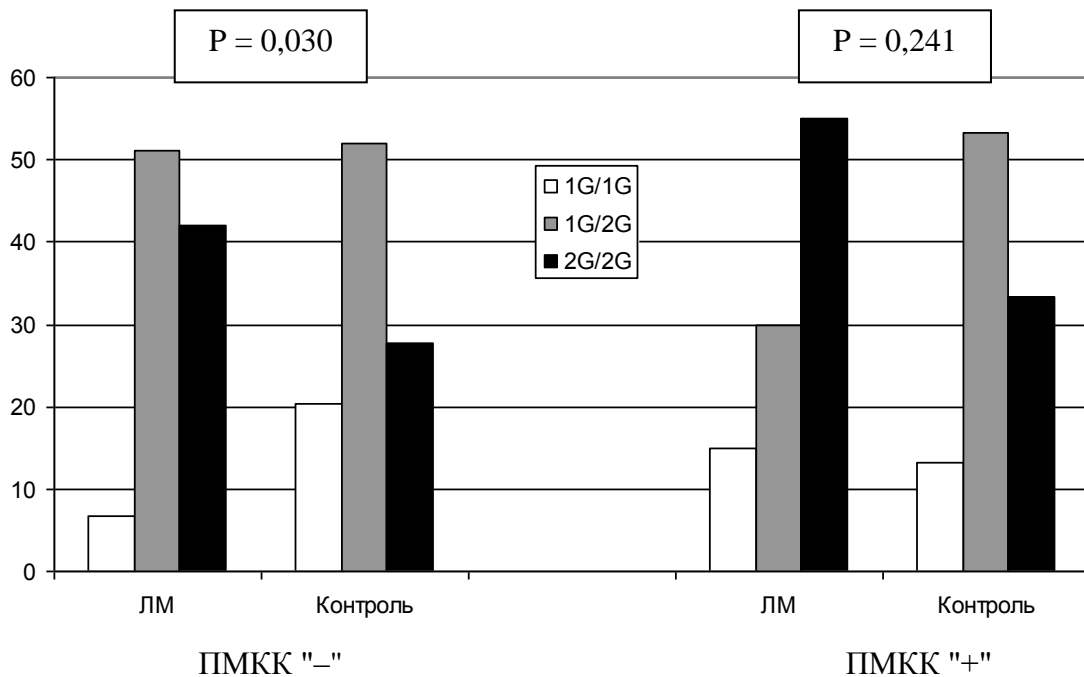


Рис. 4.4. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у підгрупах жінок без порушень (ПМКК "-") і з порушеннями (ПМКК "+") мозкового та коронарного кровообігу. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Виявлені нами раніше відмінності в частоті ЛМ у жінок з різними групами крові за Rh-фактором (див. табл. 3.3) дали підставу для аналізу генотипів з урахуванням і цього чинника.

З'ясувалося, що, на відміну від Rh-негативних, у Rh-позитивних пацієнок з ЛМ розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом істотно відрізнявся від показника Rh-позитивних жінок контрольної групи (рис. 4.5). Частота гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за альтернативним алелем у перших становила 9,5%, 45,3% і 45,3%, а в других – 16,4%, 57,4% і 26,2% відповідно (P=0,047). У хворих з ЛМ генотипи 1G/1G і 1G/2G зустрічалися рідше, а гомозиготи 2G/2G частіше, ніж у контролі.

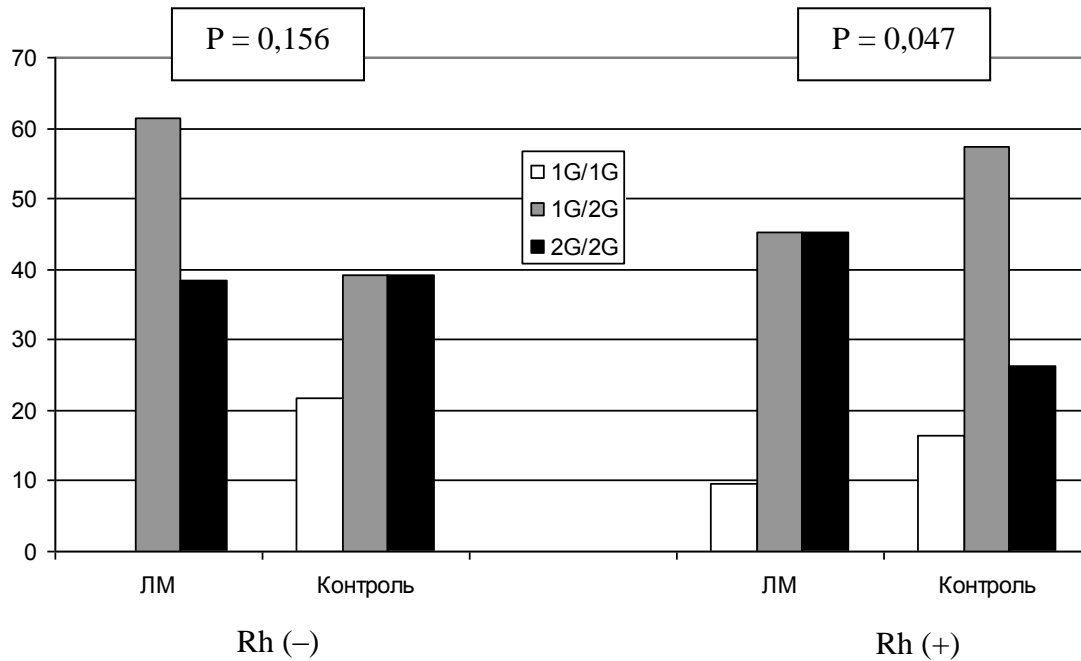


Рис. 4.5. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у підгрупах Rh-негативних і Rh-позитивних жінок. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

При застосуванні методу логістичної регресії статистично значимі показники відношення шансів (OR) було отримано для підгруп пацієток (а) з артеріальною гіпертензією, (б) без порушень мозкового і коронарного кровообігу, а також (в) Rh-позитивних осіб (табл. 4.9).

У жінок, що мають стійкий підвищений тиск, наявність генотипу 2G/2G збільшує ризик ЛМ у 6,3 раза, якщо порівнювати з носіями генотипу 1G/1G (P=0,026).

Імовірність розвитку ЛМ у гомозигот за 2G алелем, що не мають порушень мозкового і коронарного кровообігу, у 4,5 раза вища, ніж у гомозигот за основним алелем (P=0,011).

І нарешті, у Rh-позитивних жінок, гомозиготних за алелем 2G, ризик ЛМ майже втричі вищий, ніж у тих, що мають генотип 1G/1G (P=0,045).

Таблиця 4.9

Аналіз ризику лейоміоми матки залежно від генотипу за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у підгрупах жінок, відібраних за деякими показниками

Генотип	КР	СП	СВ	Р	OR	95% ДІ для OR
Артеріальна гіпертензія є						
1G/2G	1,248	0,823	2,301	0,129	3,483	0,695 – 17,470
2G/2G	1,838	0,825	4,968	0,026	6,286	1,248 – 31,650
Порушень мозкового і коронарного кровообігу немає						
1G/2G	1,081	0,562	3,701	0,054	2,946	0,980 – 8,860
2G/2G	1,509	0,593	6,482	0,011	4,522	1,415 – 14,449
Rh-позитивні жінки						
1G/2G	0,311	0,513	0,368	0,544	1,365	0,500 – 3,729
2G/2G	1,094	0,545	4,031	0,045	2,986	1,026 – 8,687

Примітка: див. табл. 4.2

4.3. Зв'язок варіантів гена *MMP-1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 з репродуктивним та гінекологічним статусом жінок основної і контрольної груп

Відомо, що порушення репродуктивної функції жінок, будучи наслідком різних патологічних процесів, можуть ставати факторами ризику як злоякісних, так і доброякісних пухлин. В огляді літератури ми виділили окрему групу таких факторів, до яких увійшли ранній вік настання першої менструальної кровотечі (менархе), народжуваність дітей, застосування оральних контрацептивів, замісна терапія статевими гормонами. Стосовно інших характеристик репродуктивної функції та їхнього зв'язку з ЛМ, то дані літератури дуже суперечливі і потребують додаткових досліджень, особливо з урахуванням молекулярно-генетичних чинників, що можуть впливати на механізми проліферативних процесів у матці та їх регуляцію.

У проведених нами дослідженнях вивчався зв'язок між алельним поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і розвитком ЛМ з урахуванням різних характеристик гінекологічного статусу жінок основної і контрольної груп.

Було встановлено, що розподіл генотипів за цим поліморфізмом істотно відрізняється у пацієток з ЛМ і жінок без пухлини тільки в тих осіб, у яких менархе з'явилася у віці до 15 років (рис. 4.6). Що стосується жінок, у яких настання менархе відбулося після 15 років, то таких відмінностей не виявлено.

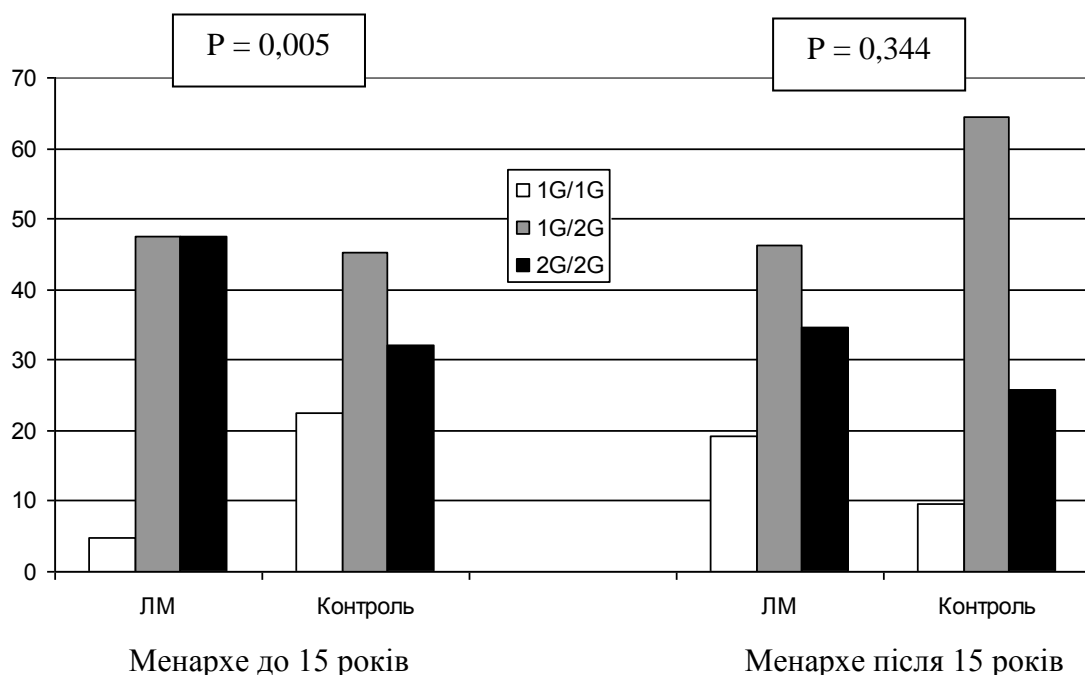


Рис. 4.6. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у жінок з настанням менархе до і після 15 років. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

У пацієток основної групи, у яких перша менструація з'явилася до 15 років, співвідношення генотипів 1G/1G, 1G/2G і 2G/2G становило 4,9%, 47,6% і 47,6%, а у жінок контрольної – 22,6%, 45,3% і 32,1% відповідно (P=0,005). У хворих з ЛМ значно меншою була частота гомозигот за основним алелем, натомість більшою – відносна кількість гомозигот за 2G алелем, якщо порівнювати з контролем.

Одним із частих порушень статевої функції жінок була гіперполіменорея (ГПМ). Аналіз результатів генотипування осіб основної і контрольної груп з урахуванням цього виду розладів подано на рис. 4.7.

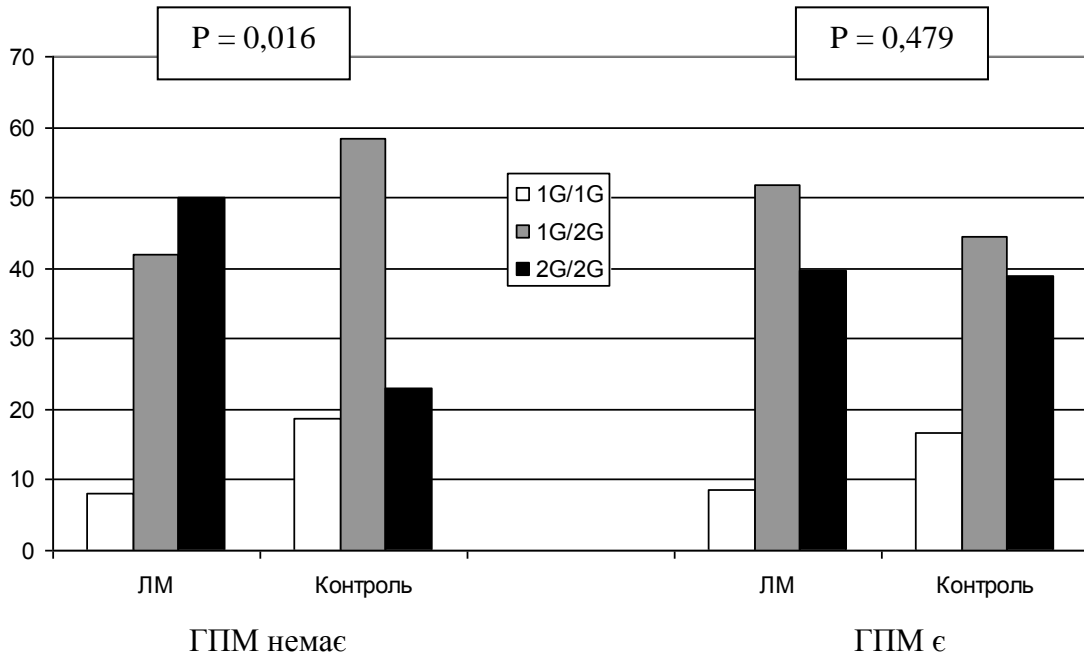


Рис. 4.7. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у жінок, що не мають і мають гіперполіменореєю (ГПМ). P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Як впливає з наведених даних, тільки у жінок, що не мали ГПМ, розподіл трьох можливих генотипів відрізнявся в основній і контрольній групах. Так, частота поліморфних варіантів гена *MMP-1* за вивченим SNP становила у пацієток з ЛМ 8%, 42% і 50%, а у жінок без пухлини – 18,8%, 58,3% і 22,9% відповідно. В основній групі значно нижчою була відносна кількість носіїв алеля 1G (1G/1G + 1G/2G), водночас вищою – частота гомозигот 2G/2G, якщо порівнювати з контролем (P=0,016).

Відомо, що настання статевого дебюту у жінок впливає на ендокринну регуляцію репродуктивної функції і може таким чином мати непрямий стосунок до здійснення проліферативних процесів у матці.

У табл. 4.10 наведено результати генотипування пацієток з урахуванням настання статевого дебюту до 19 років.

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від настання статевого дебюту (СД) до 19 років

Генотип	СД відбувся, <i>n</i> (%)		СД не відбувся, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>1G/1G</i>	10 (19,2)	7 (10,6)	5 (15,6)	2 (4,8)
<i>1G/2G</i>	27 (51,9)	29 (43,9)	17 (53,1)	22 (52,4)
<i>2G/2G</i>	15 (28,8)	30 (45,5)	10 (31,3)	18 (42,9)
	$\chi^2 = 3,996; P_1 = 0,136$		$\chi^2 = 2,914; P_1 = 0,233$	
	$P_2 = 0,910; P_3 = 0,478$			

Примітка: див. табл. 4.4

Одержані в роботі дані свідчать про те, що розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у контрольній групі і у хворих з ЛМ істотно не відрізняється, незалежно від того, відбувся статевий дебют до 19 років чи ні.

Результати молекулярно-генетичних досліджень у жінок, розділених на підгрупи залежно від наявності ектопії шийки матки (ЕШМ) за даними анамнезу, подано на рис. 4.8.

З наведених даних випливає, що існують суттєві відмінності в розподілі генотипів за вивченим SNP тільки у тих жінок основної і контрольної груп, у яких у попередні роки було діагностовано ЕШМ. Так, у пацієток з ЛМ, що увійшли в цю підгрупу, співвідношення генотипів 1G/1G : 1G/2G : 2G/2G у відсотках дорівнювало 10,5 : 33,3 : 56,1, а у жінок контрольної групи – 23,9 : 52,2 : 23,9 ($P=0,004$). Відмінності всередині контрольної групи між пацієтками з ЕШМ і без неї виявилися статистично

не достовірними ($P > 0,05$), а в основній, навпаки, статистично значимими ($P=0,009$).

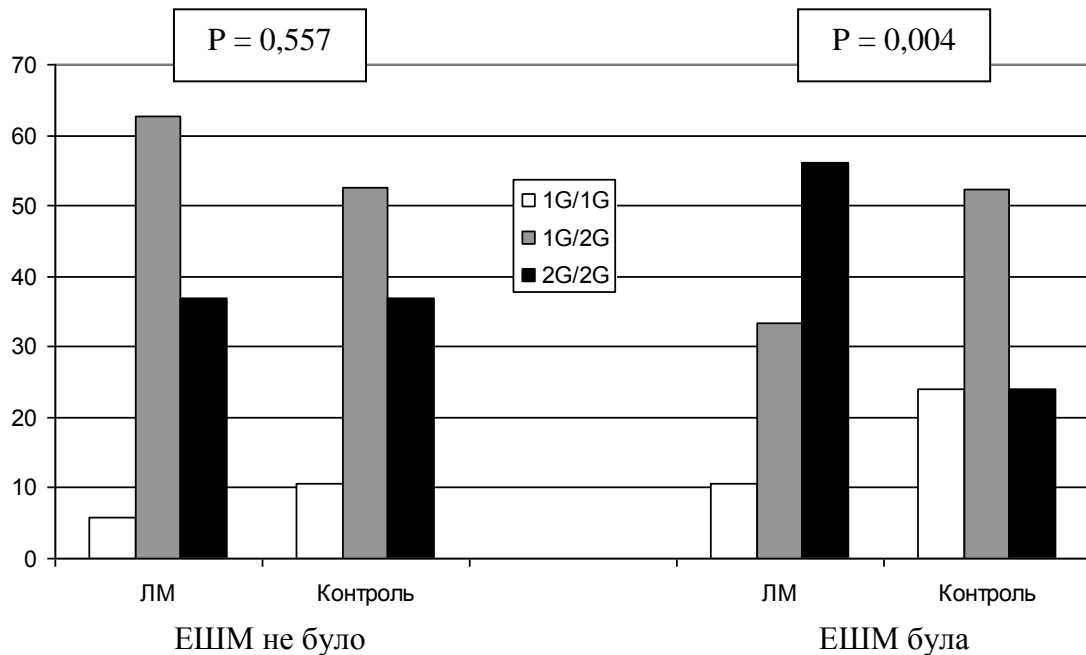


Рис. 4.8. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у жінок залежно від ектопії шийки матки (ЕШМ) в анамнезі. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Проведений аналіз виявив певний вплив конізації шийки матки (КШМ) на асоціацію 1G/2G-1607 поліморфізму гена *MMP-1* з розвитком ЛМ (табл. 4.11). Статистично вірогідну асоціацію вдалося виявити тільки серед тих пацієток, яким така операція не проводилася ($P=0,027$). У жінок, у яких було хірургічне втручання на шийці матки, розподіл генотипів у пацієток основної і контрольної груп майже не відрізнявся ($P=0,295$).

Розвиток запальних процесів у додатках матки (ЗПД) також впливає на асоціацію поліморфних варіантів за вивченим SNP з ЛМ (рис. 4.9). За наявності ЗПД відзначається статистично значима відмінність у частоті різних генотипів між пацієтками з ЛМ і жінками без цієї недуги. Цього не можна сказати про пацієток, у яких ЗПД не було.

У хворих з ЛМ, що мали ЗПД, частота гомозигот за 1G алелем складала 5,2%, гетерозигот – 44,2%, а гомозигот за 2G алелем – 50,6%. Відповідні

показники для жінок контрольної групи дорівнювали 15,6%, 59,4% і 25% (P=0,023).

Таблиця 4.11

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від проведення конізації шийки матки (КШМ)

Генотип	КШМ була, n (%)		КШМ не було, n (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
1G/1G	7 (15,2)	6 (7,1)	8 (21,1)	3 (13,0)
1G/2G	24 (52,2)	45 (52,9)	20 (52,6)	6 (26,1)
2G/2G	15 (32,6)	34 (40,0)	10 (26,3)	14 (60,9)
	$\chi^2 = 2,441; P_1 = 0,295$		$\chi^2 = 7,226; P_1 = \mathbf{0,027}$	
	$P_2 = 0,714; P_3 = 0,070$			

Примітка: див. табл. 4.4

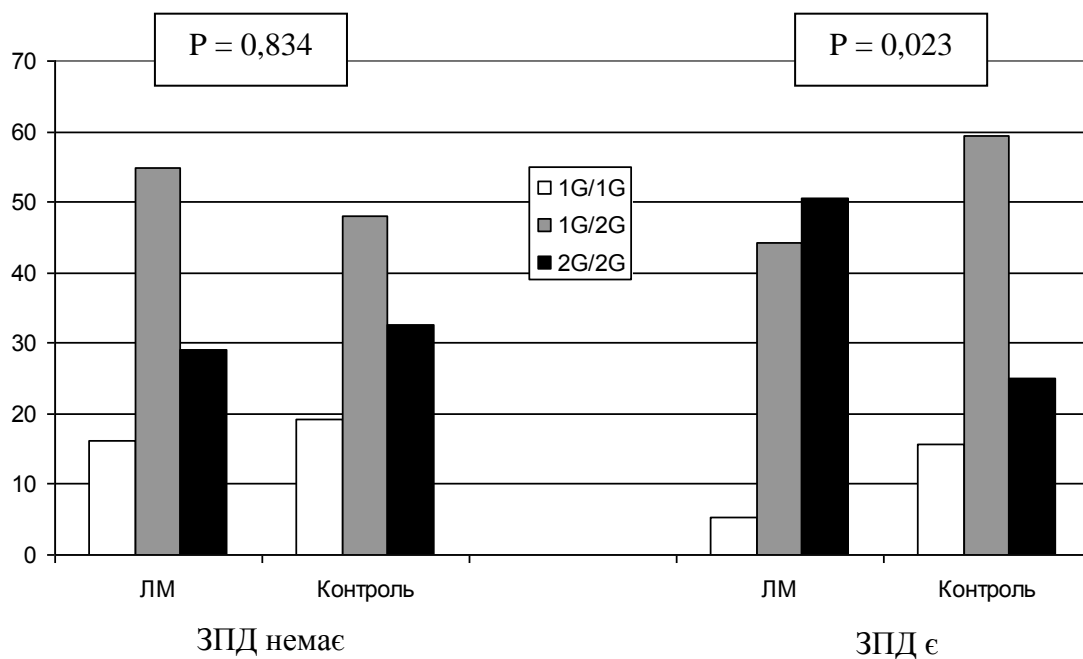


Рис. 4.9. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMP-1 у жінок із запальними процесами в додатках (ЗПД) і без них. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Статистично вірогідними виявилися відмінності між двома виділеними категоріями всередині групи жінок з ЛМ ($P=0,049$), але не в контрольній групі ($P=0,600$).

У табл. 4.12 представлено розподіл генотипів за вивченим поліморфізмом гена *MMP-1* у жінок груп порівняння залежно від наявності синдрому Штейна-Левенталя (СШЛ) в репродуктивному віці.

Таблиця 4.12

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності синдрому Штейна-Левенталя (СШЛ) у репродуктивному віці

Генотип	СШЛ був, <i>n</i> (%)		СШЛ не було, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>1G/1G</i>	8 (36,4)	2 (5,4)	7 (11,3)	7 (9,9)
<i>1G/2G</i>	8 (36,4)	19 (51,4)	36 (58,1)	32 (45,1)
<i>2G/2G</i>	6 (27,3)	16 (43,2)	19 (30,6)	32 (45,1)
	$\chi^2 = 9,422$; $P_1 = \mathbf{0,009}$		$\chi^2 = 2,954$; $P_1 = 0,228$	
	$P_2 = \mathbf{0,027}$; $P_3 = 0,670$			

Примітка: *n* – кількість осіб, P_1 – значимість відмінностей між контролем та ЛМ, P_2 – між жінками контрольної групи, P_3 – між пацієнтками основної групи

Проведений аналіз виявив статистично вірогідні відмінності в частоті генотипів між основною і контрольною групою тільки серед тих жінок, що мали СШЛ у репродуктивному віці ($P=0,009$). При відсутності СШЛ такі відмінності не мали статистичної значимості ($P=0,228$).

У контрольній групі розподіл генотипів істотно відрізнявся між жінками з СШЛ і без нього ($P=0,027$). В основній групі цього не було ($P=0,670$).

Результати вивчення ризику ЛМ у жінок з різними поліморфними варіантами гена *MMP-1* з урахуванням деяких наведених вище характеристик гінекологічного статусу наведено в табл. 4.13

Таблиця 4.13

Аналіз ризику лейоміоми матки залежно від генотипу за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у підгрупах жінок, відібраних за деякими показниками гінекологічного статусу

Генотип	КР	СП	СВ	Р	OR	95% ДІ для OR
Настання менархе до 15 років						
1G/2G	1,584	0,633	6,264	0,012	4,875	1,410 – 16,856
2G/2G	1,929	0,646	8,906	0,003	6,882	1,939 – 24,430
Гіперполіменорея відсутня						
1G/2G	0,523	0,667	0,616	0,433	1,687	0,457 – 6,233
2G/2G	1,632	0,701	5,413	0,020	5,114	1,293 – 20,221
Ектопія шийки матки в анамнезі						
1G/2G	0,373	0,593	0,394	0,530	1,451	0,454 – 4,642
2G/2G	1,674	0,616	7,379	0,007	5,333	1,594 – 17,846
Наявність запальних процесів у додатках матки						
1G/2G	0,805	0,729	1,218	0,270	2,237	0,535 – 9,344
2G/2G	1,807	0,775	5,438	0,020	6,094	1,334 – 27,834
Синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці						
1G/2G	2,251	0,896	6,315	0,012	9,500	1,641 – 54,994
2G/2G	2,367	0,924	6,560	0,010	10,667	1,743 – 65,271

Примітка: див. табл. 4.2

Методом логістичної регресії встановлено, що у жінок, у яких менархе настала до 15 років, носійство 2G алеля істотно збільшує ризик ЛМ, якщо порівнювати з гомозиготами за основним алелем 1G. Так, цей ризик зростав у гетерозигот у 4,9 раза ($P=0,012$), а у гомозигот за 2G алелем – у 6,9 раза ($P=0,003$).

У жінок з генотипом 2G/2G, що не мали гіперполіменореї, імовірність розвитку ЛМ була в 5,1 раза вищою, ніж у гомозигот за основним алелем (P=0,020).

При наявності ектопії шийки матки в анамнезі ризик ЛМ у жінок, гомозиготних за 2G алелем, був у 5,3 раза більшим, якщо порівнювати з пацієнтками, що мали генотип 1G/1G (P=0,007).

Якщо у додатках матки розвиваються запальні процеси, то ймовірність ЛМ у жінок з генотипом 2G/2G збільшується у 6 разів при порівнянні з гомозиготами за 1G алелем (P=0,020).

І нарешті, за наявності синдрому Штейна-Левенталя в репродуктивному віці носійство 2G алеля збільшує ризик ЛМ у 9,5 раза (для гетерозигот) і в 10,7 раза (для гомозигот) відносно жінок, гомозиготних за 1G алелем (P дорівнює відповідно 0,12 і 0,10).

Аналіз деяких кількісних показників репродуктивної функції жінок з урахуванням їхнього генотипу подано в табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Деякі показники репродуктивного статусу жінок у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 (M±m)

Показники		1G/1G	1G/2G	2G/2G	F	P ₁
Кількість вагітностей	Контроль	3,47±0,376 (15)	4,98±0,472 (44)	4,88±0,694 (25)	1,477	0,234
	ЛМ	3,22±0,778 (9)	3,45±0,214 (51)	3,65±0,235 (48)	0,322	0,719
	P ₂	0,754	0,003	0,042		
Кількість пологів	Контроль	2,60±0,388	3,25±0,368	3,32±0,340	0,646	0,527
	ЛМ	1,22±0,324	1,94±0,147	1,83±0,093	2,184	0,118
	P ₂	0,023	0,001	<0,001		
Кількість штучно перерваних вагітностей	Контроль	0,87±0,165	1,73±0,280	1,60±0,632	0,866	0,425
	ЛМ	2,00±0,624	1,47±0,173	1,69±0,171	0,813	0,446
	P ₂	0,041	0,425	0,865		

Примітка: див. табл. 4.3

Методом однофакторного дисперсійного аналізу не виявлено відмінностей наведених показників між носіями різних генотипів як в контрольній, так і основній групах ($P > 0,05$).

Що стосується порівнянь між хворими з ЛМ і жінками без пухлини, то у гомозигот за основним алелем кількість пологів у перших виявилася меншою ($P = 0,023$), а кількість штучно перерваних вагітностей, навпаки, – більшою ($P = 0,041$), ніж у контролі. У гетерозигот основної групи кількість вагітностей і пологів була меншою, ніж у гетерозигот контрольної (P дорівнювало відповідно 0,003 і 0,001). Така ж картина була характерна і для гомозигот за 2G алелем (відповідні величини P становили 0,042 і $< 0,001$).

Таким чином, можна дійти висновку, що цілий ряд показників репродуктивного і гінекологічного статусу жінок істотно впливає на асоціацію 1G/2G-1607 поліморфізму гена *MMP-1* з розвитком лейоміоми матки.

4.4. Вплив поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP-1* на деякі клінічні характеристики і перебіг лейоміоми матки

Клінічна характеристика ЛМ передбачає поділ пухлинного процесу на певні категорії (види, типи тощо) залежно від різних параметрів доброякісного новоутворення (див. рис. 3.1). Досліджуючи молекулярно-генетичні аспекти ЛМ, нас не могла не цікавити можлива асоціація генетичного поліморфізму з окремими суттєвими характеристиками пухлини, що визначають перебіг хвороби і основні підходи до її лікування.

У поданих нижче таблицях (табл. 4.15 – 4.18) наведено дані про розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у хворих з різними параметрами ЛМ.

Так, встановлено, що частота генотипів за цим SNP істотно відрізняється у пацієток з різною локалізацією пухлинних вузлів ($P = 0,005$) (рис. 4.10). Відсоток гомозигот за 1G алелем виявився набагато вищим при

субмукозній формі ЛМ (36,4%), тимчасом як при субсерозній – хворих з таким генотипом взагалі не було. Натомість за інтрамуральною і субсерозною локалізацією частота гетерозигот і гомозигот за 2G алелем була вищою, ніж при субмукозному розташуванні пухлини.

Таблиця 4.15

Частота варіантів гена *MMP-1* за 1G/2G-1607 поліморфізмом у хворих з лейоміомою матки залежно від локалізації пухлинних вузлів

Генотип	Локалізація вузлів ЛМ		
	інтрамуральна, n (%)	субсерозна, n (%)	субмукозна, n (%)
1G/1G	5 (7,7)	0	4 (36,4)
1G/2G	29 (44,6)	18 (56,3)	4 (36,4)
2G/2G	31 (47,7)	14 (43,8)	3 (27,3)
$\chi^2 = 14,878$; P = 0,005			

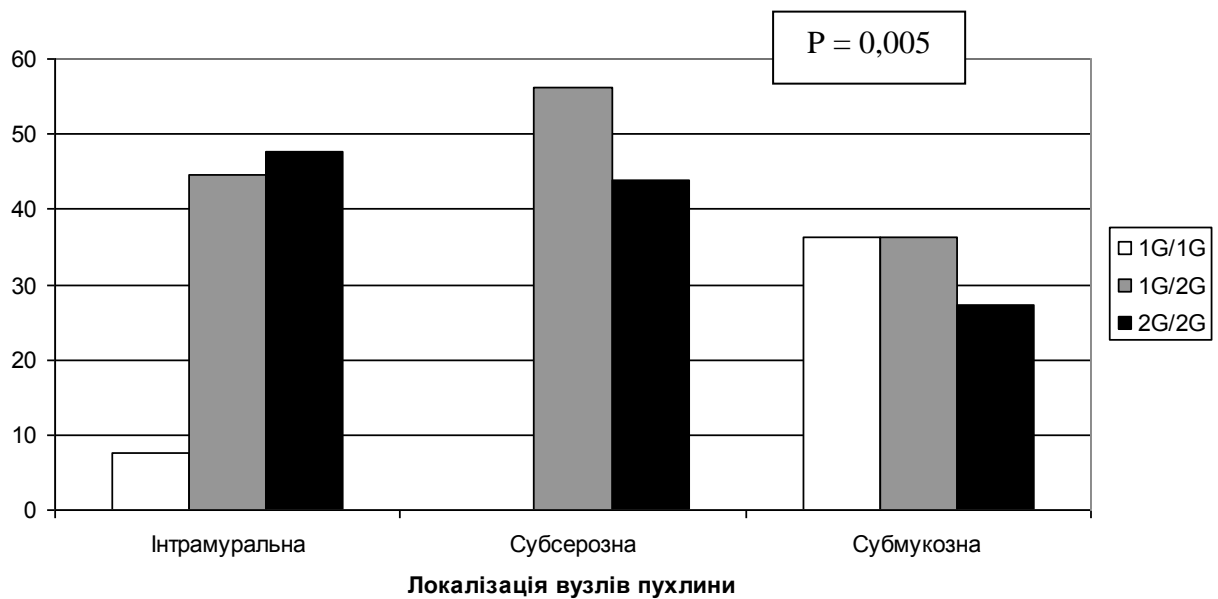


Рис. 4.10. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у жінок з лейоміомою матки залежно від локалізації пухлини. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

Проведений аналіз не виявив зв'язку поліморфних варіантів гена *MMP-1* (за досліджуваним SNP) з типом пухлинного процесу (табл. 4.16), зі

швидкістю росту пухлини (табл. 4.17) і наявністю супутньої гіперплазії ендометрію (табл. 4.18).

Таблиця 4.16

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у хворих з лейоміомою матки залежно від типу пухлинного процесу

Генотип	I тип	II тип	III тип	IV тип
1G/1G	5 (8,3)	1 (4,2)	0	9 (8,3)
1G/2G	24 (40,0)	14 (58,3)	6 (75,0)	51 (47,2)
2G/2G	31 (51,7)	9 (37,5)	2 (25,0)	48 (44,4)
$\chi^2 = 7,707; P = 0,260$				

Таблиця 4.17

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у хворих з лейоміомою матки залежно від швидкості росту пухлини

Генотип	Швидкий ріст, n (%)	Повільний ріст, n (%)
1G/1G	3 (7,7)	6 (8,7)
1G/2G	22 (56,4)	29 (42,0)
2G/2G	14 (35,9)	34 (49,3)
$\chi^2 = 2,125; P = 0,346$		

Таблиця 4.18

Розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1 у хворих з лейоміомою матки залежно від наявності гіперплазії ендометрію (ГЕ)

Генотип	ГЕ немає, n (%)	ГЕ є, n (%)
1G/1G	6 (11,5)	3 (5,4)
1G/2G	21 (40,4)	30 (53,6)
2G/2G	25 (48,1)	23 (41,1)
$\chi^2 = 2,527; P = 0,283$		

Генотип хворих на ЛМ істотно не впливав на товщину ендометрію (табл. 4.19) і основні клінічні симптоми хвороби (табл. 4.20).

Таблиця 4.19

Товщина ендометрію у хворих з лейоміомою матки залежно від генотипу за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1

Генотип	n	M ± m
1G/1G	9	8,0±0,78
1G/2G	51	9,78±0,53
2G/2G	47	8,57±0,45
F = 2,079; P = 0,130		

Таблиця 4.20

Частота клінічних симптомів лейоміоми матки залежно від генотипу за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена MMP-1

Симптоми лейоміоми	Генотип			χ^2	P
	1G/1G	1G/2G	2G/2G		
Менорагії, n (%)	8 (11,0)	35 (47,9)	30 (41,1)	2,457	0,293
Метрорагії, n (%)	3 (5,5)	24 (43,6)	28 (50,9)	2,474	0,290
Тазові болі, n (%)	5 (6,5)	38 (49,4)	34 (44,2)	1,635	0,442
Іррадіація болю в сечовий міхур, n (%)	3 (5,2)	26 (44,8)	29 (50,0)	2,524	0,283

Таким чином, наведені вище результати свідчать про зв'язок 1G/2G-1607 поліморфізму гена MMP-1 лише з локалізацією пухлинних вузлів. Що стосується інших характеристик ЛМ і клінічних її ознак, то такої асоціації не виявлено.

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ С-1562Т ГЕНА *MMP-9* З РОЗВИТКОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ, ОСНОВНИМИ ФАКТОРАМИ ЇЇ РИЗИКУ, ПЕРЕБІГОМ ТА КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ

5.1. Частота поліморфізму С-1562Т гена *MMP-9* у пацієнток основної і контрольної груп, визначення впливу варіантів цього гена на виникнення лейоміоми матки та деякі антропометричні показники і показники крові

Продукт експресії гена *MMP-9* – відповідна матриксна металопротеїназа – відіграє важливу роль у підтриманні сталості складу основних компонентів сполучної тканини усіх органів, у тому числі і матки.

У проведених нами дослідженнях було проаналізовано частоту одного з найбільш вивчених алельних поліморфізмів цього гена – С-1562Т, суть якого полягає в заміні цитозину на тимін у положенні -1562 промоторної частини гена. Така заміна може спричинитися до змін експресії *MMP-9* або в бік її посилення, або, навпаки, послаблення.

У таблиці 5.1 подано результати генотипування пацієнток основної і контрольної груп за даним поліморфізмом. Аналіз показав, що за частотою С- і Т-алеля ці групи не відрізняються між собою ($P=0,397$).

Що стосується розподілу генотипів, то і тут відмінності між пацієнтками з ЛМ і жінками без пухлини виявилися статистично мало вірогідними (рис. 5.1). Так, в основній групі частота гомозигот за основним алелем складала 60,2%, гетерозигот – 33,3% і гомозигот за мінорним алелем – 6,5%. Відповідні показники у контрольній групі були 64,3%, 33,3% і 2,4% ($P=0,402$).

Як в основній, так і в контрольній групі розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* підпорядковувався закону Харді-Вайнберга.

Таблиця 5.1

**Частота алелів та алельних варіантів за С-1562Т
поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і у хворих з
лейоміомою матки (ЛМ)**

	<i>Контрольна група</i>	<i>Хворі з ЛМ</i>
С-алель	0,81	0,77
Т-алель	0,19	0,23
$\chi^2 = 0,718, P = 0,397$		
Гомозиготи С/С, <i>n</i> (%)	54 (64,3)	65 (60,2)
Гетерозиготи С/Т, <i>n</i> (%)	28 (33,3)	36 (33,3)
Гомозиготи Т/Т, <i>n</i> (%)	2 (2,4)	7 (6,5)
$\chi^2 = 1,823, P = 0,402$		
P'	> 0,05	> 0,05

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, P відображає статистичну значимість відмінностей між основною і контрольною групами, P' – відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга

P = 0,402

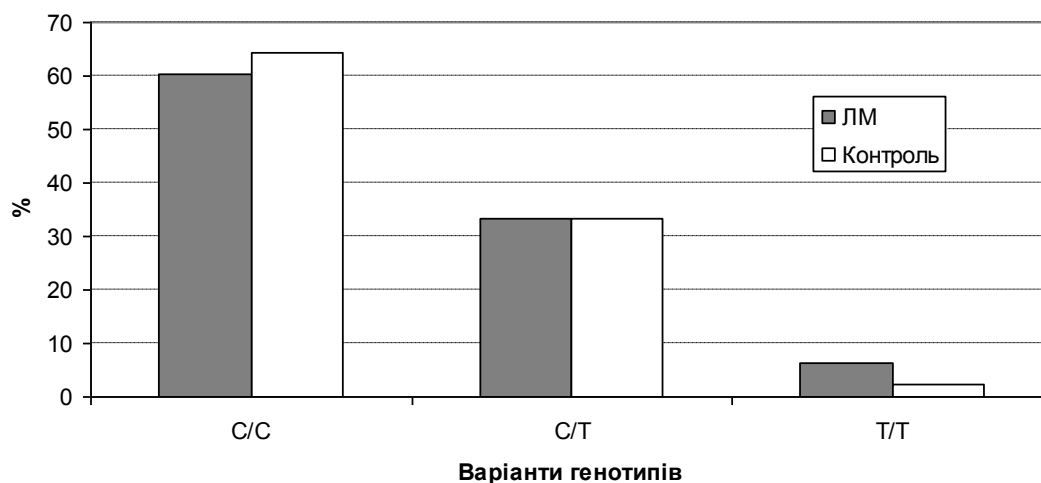


Рис. 5.1. Розподіл алельних варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом С-1562Т у хворих з лейоміомою матки (ЛМ) і в контрольній групі. P – статистична значимість відмінностей показників за χ^2 -критерієм Пірсона

За допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу було проаналізовано ряд кількісних показників, що відображають деякі антропометричні характеристики і властивості периферичної крові (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Антропометричні і деякі показники крові у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9 (M±m)

Показники		C/C	C/T	T/T	F	P ₁
Зріст, см	Контроль	163,39±0,622 (54)	162,86±1,005 (28)	163,50±2,5 (2)	0,116	0,891
	ЛМ	165,34±0,717 (65)	164,83±0,713 (36)	163,86±1,908 (7)	0,304	0,738
	P ₂	0,047	0,104	0,930		
Маса тіла, кг	Контроль	68,3±0,877	68,14±0,924	73,5±1,5	0,773	0,465
	ЛМ	70,43±1,051	71,75±1,284	67,0±1,633	1,083	0,342
	P ₂	0,131	0,035	0,087		
ІМТ, кг/м ²	Контроль	25,579±0,3006	25,75±0,4368	27,497±0,2797	0,732	0,484
	ЛМ	25,764±0,3485	26,398±0,4343	24,95±0,4123	1,148	0,321
	P ₂	0,695	0,304	0,017		
Еритроцити, x 10 ¹² /л	Контроль	3,983±0,1026	3,707±0,1499	3,25±0,05	1,895	0,157
	ЛМ	4,025±0,1223	3,711±0,1392	4,2±0,3516	1,609	0,205
	P ₂	0,799	0,985	0,220		
Гемоглобін, г/л	Контроль	122,11±2,099	119,29±3,698	112,0±1,0	0,548	0,580
	ЛМ	115,57±2,421	110,69±3,77	117,14±2,939	0,766	0,467
	P ₂	0,048	0,115	0,404		
Лейкоцити, x 10 ⁹ /л	Контроль	4,946±0,2237	4,925±0,2899	4,6±0,3	0,046	0,955
	ЛМ	6,049±0,2224	5,764±0,2535	6,086±1,0723	0,315	0,730
	P ₂	0,01	0,033	0,504		
ШОЕ, мм/год	Контроль	7,24±0,334	7,75±0,66	4,5±0,5	1,322	0,270
	ЛМ	9,82±0,863	11,75±2,005	13,86±5,396	0,896	0,411
	P ₂	0,011	0,094	0,407		
Глюкоза крові, ммоль/л	Контроль	4,635±0,2964	5,586±0,7858	3,7±0,2	1,114	0,333
	ЛМ	5,005±0,1277	5,064±0,3494	4,871±0,2368	0,056	0,946
	P ₂	0,227	0,515	0,042		

Примітка: F – критерій Фішера, P₁ і P₂ – значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу (P₁) і між контролем та ЛМ за t-критерієм Стьюдента (P₂). У дужках – кількість пацієнтів

Як впливає з поданих даних, не виявлено істотних відмінностей усіх показників між носіями різних генотипів як у контрольній, так і в основній групі жінок.

Проте, статистично вірогідними були відмінності деяких показників між пацієнтками груп порівняння, що мали однаковий генотип. Так, у носіїв генотипу С/С, хворих на ЛМ, були більшими зріст ($P=0,047$), вміст лейкоцитів ($P=0,01$) і ШОЕ ($P=0,011$) і водночас меншою – концентрація гемоглобіну ($P=0,048$), ніж у жінок контрольної групи з таким само генотипом.

У гетерозигот, що мали пухлину, вищими виявилися показники маси тіла ($P=0,035$) і вмісту лейкоцитів ($P=0,033$), якщо порівнювати з гетерозиготними жінками контрольної групи.

Відмінності деяких показників (ІМТ, концентрація глюкози) у гомозигот за мінорним Т-алелем навряд чи можна брати до уваги через малу кількість осіб з таким генотипом в основній і контрольній групах (відповідно 2 і 7).

5.2. Зв'язок варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом С-1562Т із загальними факторами ризику лейоміоми матки

Серед можливих загальних факторів ризику ЛМ, які по-різному можуть впливати на асоціацію поліморфізмів гена *MMP-9* з доброякісним пухлинним процесом, нами було обрано індекс маси тіла, наявність ЛМ у матерів пацієнток, розвиток будь-яких злоякісних пухлин у найближчих родичів досліджуваних жінок, дію сильних стресорних факторів у повсякденному житті. Саме ці фактори лягли в основу поділу жінок обох груп порівняння (ЛМ і контроль) на окремі підгрупи, з урахуванням яких і вивчався зв'язок між варіантами гена *MMP-9* за поліморфізмом С-1562Т і розвитком хвороби.

У табл. 5.3 наведено дані про абсолютну і відносну частоту генотипів за вивченим SNP у жінок з ЛМ і без неї залежно від ІМТ.

Таблиця 5.3

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від індексу маси тіла (ІМТ)

Генотип	ІМТ<25кг/м ² , n (%)		ІМТ≥25кг/м ² , n (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	27 (65,9)	31 (63,3)	27 (62,8)	34 (57,6)
<i>C/T + T/T</i>	14 (34,1)	18 (36,7)	16 (37,2)	25 (42,4)
	$\chi^2 = 0,065$; P ₁ = 0,798		$\chi^2 = 0,267$; P ₁ = 0,599	
	P ₂ = 0,770; P ₃ = 0,551			

Примітка: *n* – кількість осіб, P₁ – значимість відмінностей між контролем та ЛМ, P₂ – між жінками контрольної групи, P₃ – між пацієнтками основної групи

Ураховуючи ту обставину, що кількість гомозигот за мінорним алелем, була малою як в основній, так і контрольній групі (відповідно 7 і 2), ми об'єднали гетерозигот і гомозиготних за Т алелем жінок в одну групу і порівнювали її показники з групою, до якої входили тільки носії генотипу *C/C*.

Таке порівняння, проведене з урахуванням ІМТ пацієток, не виявило відмінностей в розподілі генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у жінок основної і контрольної груп. Так, у пацієток з ІМТ < 25кг/м² показник статистичної значимості Р, розрахований на підставі величини χ^2 , становив 0,798, а у жінок з ІМТ ≥25кг/м² – 0,599.

Не були статистично вірогідними відмінності між жінками з різними величинами ІМТ яка всередині контрольної (P=0,770), так і основної груп (P=0,551).

Наступним фактором, що аналізувався, була наявність доброякісних пухлин матки у матерів обстежуваних жінок. Дані такого аналізу наведено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *ММР-9* у контрольній і основній групах залежно від наявності лейоміоми матки у матерів пацієток (за даними анамнезу)

Генотип	ЛМ не було, <i>n</i> (%)		ЛМ була, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	47 (62,7)	43 (60,6)	7 (77,8)	22 (59,5)
<i>C/T + T/T</i>	28 (37,3)	28 (39,4)	2 (22,2)	15 (40,5)
	$\chi^2 = 0,068$; $P_1 = 0,794$		$\chi^2 = 1,043$; $P_1 = 0,307$	
	$P_2 = 0,371$; $P_3 = 0,911$			

Примітка: див. табл. 5.3

Висновок, який випливає з одержаних результатів, полягає в тому, що немає істотних відмінностей в розподілі генотипів за вивченим SNP між жінками основної і контрольної груп, якщо брати до уваги дані анамнезу стосовно матерів, що хворіли на ЛМ.

Подібний висновок справедливий і для результатів аналізу, проведеного з урахуванням анамнестичних даних щодо наявності будь-яких злоякісних пухлин у найближчих родичів (батько, мати, рідні брати і сестри) обстежуваних жінок (табл. 5.5).

Статистично вірогідної різниці в частоті генотипів *C/C* і двох інших між пацієтками з ЛМ і жінками контрольної групи не було як у тих, що мали ($P=0,837$), так і в тих, що не мали ($P=0,431$) родичів з онкологічними недугами. Не істотними виявилися відмінності між цими категоріями жінок і у кожній з двох груп порівняння (контроль: $P=0,594$; ЛМ: $P=0,805$).

Наявність сильних стресорних факторів не впливала на розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у жінок як основної, так і контрольної групи (табл. 5.6). Відмінності в їх частоті між пацієнтками з ЛМ і жінками без пухлини виявилися мало вірогідними як у тих, що визнавали наявність постійних стресорних впливів на роботі і в побуті ($P=0,582$), так і в тих, що заперечували їх існування ($P=0,970$).

Таблиця 5.5

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній і основній групах залежно від наявності будь-яких злоякісних пухлин (ЗП) у найближчих родичів (за даними анамнезу)

Генотип	ЗП не було, <i>n</i> (%)		ЗП були, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	39 (66,1)	58 (59,8)	15 (60,0)	7 (63,6)
<i>C/T + T/T</i>	20 (33,9)	39 (40,2)	10 (40,0)	4 (36,4)
	$\chi^2 = 0,621; P_1 = 0,431$		$\chi^2 = 0,043; P_1 = 0,837$	
	$P_2 = 0,594; P_3 = 0,805$			

Примітка: див. табл. 5.3

Таблиця 5.6

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній і основній групах залежно від наявності сильних стресорних факторів (СФ) (за даними анамнезу)

Генотип	СФ не було, <i>n</i> (%)		СФ були, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	18 (64,3)	7 (63,6)	36 (64,3)	58 (59,8)
<i>C/T + T/T</i>	10 (35,7)	4 (36,4)	20 (35,7)	39 (40,2)
	$\chi^2 = 0,001; P_1 = 0,970$		$\chi^2 = 0,302; P_1 = 0,582$	
	$P_2 = 1,0; P_3 = 0,805$			

Примітка: див. табл. 5.3

Серед чинників, які, виступаючи факторами ризику атеросклеротичних проліферативних змін в артеріальних судинах, можуть мати стосунок і до активації доброякісного пухлинного процесу в гладенькій м'язовій тканині інших органів, зокрема матки, ми проаналізували наявність в обстежуваних жінок груп порівняння артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, метаболічного синдрому і виявлених порушень мозкового та коронарного кровообігу.

З'ясувалося, що стале підвищення артеріального тиску жодним чином не впливає на розподіл генотипів за досліджуваним SNP як в основній ($P=0,666$), так і в контрольній ($P=0,336$) групі (табл. 5.7). Відмінності в частоті поліморфних алельних варіантів гена *MMP-9* між жінками груп порівняння не мали належного рівня статистичної значимості як у пацієток з артеріальною гіпертензією ($P=0,714$), так і у жінок з нормальним тиском ($P=0,360$).

Таблиця 5.7

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності артеріальної гіпертензії (АГ)

Генотип	Нормальний тиск, <i>n</i> (%)		АГ, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	16 (72,7)	39 (61,9)	38 (61,3)	26 (57,8)
<i>C/T + T/T</i>	6 (27,3)	24 (38,1)	24 (38,7)	19 (42,2)
	$\chi^2 = 0,836; P_1 = 0,360$		$\chi^2 = 0,134; P_1 = 0,714$	
	$P_2 = 0,336; P_3 = 0,666$			

Примітка: див. табл. 5.3

Схожою виявилася картина, якщо аналіз розподілу генотипів проводився з урахуванням наявності у жінок метаболічного синдрому (табл. 5.8) і цукрового діабету (табл. 5.9).

Таблиця 5.8

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності метаболічного синдрому (МС)

Генотип	МС немає, n (%)		МС є, n (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	35 (63,6)	45 (57,7)	19 (65,5)	20 (66,7)
<i>C/T + T/T</i>	20 (36,4)	33 (42,3)	10 (34,5)	10 (33,3)
	$\chi^2 = 0,475; P_1 = 0,490$		$\chi^2 = 0,009; P_1 = 0,926$	
	$P_2 = 0,864; P_3 = 0,393$			

Примітка: див. табл. 5.3

Таблиця 5.9

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності цукрового діабету (ЦД)

Генотип	ЦД немає, n (%)		ЦД є, n (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	50 (64,9)	62 (59,6)	4 (57,1)	3 (75,0)
<i>C/T + T/T</i>	27 (35,1)	42 (40,4)	3 (42,9)	1 (25,0)
	$\chi^2 = 0,531; P_1 = 0,466$		$\chi^2 = 0,351; P_1 = 0,554$	
	$P_2 = 0,680; P_3 = 0,537$			

Примітка: див. табл. 5.3

При порівнянні розподілу генотипів у хворих на ЛМ і у жінок контрольної групи коефіцієнт статистичної значимості P становив 0,926 для пацієток з метаболічним синдромом і 0,490 – для тих, у кого типових ознак такого синдрому не було. Відповідно цей коефіцієнт дорівнював 0,554 для жінок з цукровим діабетом і 0,466 – для пацієток з нормальними показниками вуглеводного обміну.

Частота генотипів за вивченим поліморфізмом не відрізнялася між жінками з порушеним і нормальним обміном речовин як в основній, так і в контрольній групі. У першій з них показник P при аналізі метаболічного синдрому становив 0,393 і цукрового діабету – 0,537. Відповідні показники для контрольної групи дорівнювали 0,864 і 0,680.

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* мало залежав від порушень мозкового і коронарного кровообігу (ПМКК). При наявності таких частота гомозиготних за основним алелем пацієток з ЛМ становила 60%, а носіїв Т-алеля (С/Т+Т/Т) – 40%. У жінок контрольної групи з ПМКК відповідні показники дорівнювали 56,7 і 43,3% ($P=0,815$).

Якщо ПМКК не було, то співвідношення двох наведених вище варіантів генотипів становило у хворих з ЛМ 60,2 і 39,8%, тимчасом як у контрольній групі – 68,5 і 32,5% ($P=0,319$).

У попередньому розділі дисертації наводилися дані щодо впливу резус-фактора на розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* (див. рис. 4.5). Беручи це до уваги, ми проаналізували вплив цього чинника й на частоту алельних варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом С-1562Т. Ми не виявили якого-небудь зв'язку між наявністю резус-фактора і розподілом генотипів за досліджуваним SNP як в основній ($P=270$), так і в контрольній ($P=0,688$) групі. Відмінності між цими групами були статистично не вірогідними незалежно від того, якими були пацієтки – резус-позитивними ($P=0,661$) чи резус-негативними ($P=0,393$).

5.3. Зв'язок варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом С-1562Т з репродуктивним та гінекологічним статусом жінок основної і контрольної груп

Як і в попередньому розділі дисертації, де аналізувався вплив репродуктивного і гінекологічного статусу на розподіл генотипів за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена *MMP-1* у хворих з ЛМ і жінок контрольної групи (див. частину 4.3), зв'язок пухлини з іншим досліджуваним молекулярно-генетичним чинником – поліморфізмом С-1562Т гена *MMP-9* – проводився з урахуванням даних анамнезу щодо строків настання менархе, наявності гіперполіменореї, ектопії шийки матки, запальних процесів у додатках матки, синдрому Штейна-Левенталя; статевого дебюту до 19 років, проведення конізації шийки матки; кількості вагітностей, пологів і штучних абортів.

Вплив першого з них – строків настання менархе – на частоту поліморфних варіантів гена *MMP-9* за цим SNP подано в табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від строків настання менархе

Генотип	До 15 років, <i>n</i> (%)		Після 15 років, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	35 (66,0)	51 (62,2)	19 (61,3)	14 (53,8)
<i>C/T + T/T</i>	18 (34,0)	31 (37,8)	12 (38,7)	12 (46,2)
	$\chi^2 = 0,206; P_1 = 0,650$		$\chi^2 = 0,321; P_1 = 0,571$	
	$P_2 = 0,661; P_3 = 0,449$			

Примітка: див. табл. 5.3

З наведених даних випливає, що час настання першої менструації не впливає на розподіл генотипів як в основній ($P=0,449$), так і в контрольній ($P=0,661$) групі. При порівнянні цих груп між собою не виявлено статистично значимих відмінностей у жінок, у яких місячні розпочалися у віці до ($P=0,650$) і після 15 років ($P=0,571$).

Так само не впливає на розподіл генотипів за вивченим SNP час настання статевого дебюту (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від настання статевого дебюту (СД) до 19 років

Генотип	СД відбувся, <i>n</i> (%)		СД не відбувся, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	33 (63,5)	41 (62,1)	21 (65,6)	24 (57,1)
<i>C/T + T/T</i>	19 (36,5)	25 (37,9)	11 (34,4)	18 (42,9)
	$\chi^2 = 0,022$; $P_1 = 0,881$		$\chi^2 = 0,548$; $P_1 = 0,459$	
	$P_2 = 0,841$; $P_3 = 0,606$			

Примітка: див. табл. 5.3

Як в основній, так і в контрольній групі частота поліморфних варіантів гена *MMP-9* не залежала від цього показника, про що свідчили величини статистичної значимості – відповідно 0,606 і 0,841. Не були статистично вірогідними відмінності розподілу генотипів між хворими з ЛМ і жінками контрольної групи, якщо бралось до уваги настання ($P=0,881$) і ненастання ($P=0,459$) статевого дебюту до 19 років.

Жоден з досліджених показників гінекологічного статусу: гіперполіменорея, ектопія шийки матки, запальні процеси в додатках,

синдром Штейна-Левенталя – не впливав на розподіл генотипів в основній і контрольній групах жінок (табл. 5.12, 5.13, 5.14, 5.15). Статистично не вірогідними виявилися і відмінності в частоті генотипів між пацієнтками з ЛМ і жінками без пухлини, якщо аналіз проводився з урахуванням наявності кожного з наведених вище гінекологічних порушень.

Таблиця 5.12

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності гіперполіменореї (ГПМ)

Генотип	ГПМ немає, <i>n</i> (%)		ГПМ є, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	31 (64,6)	26 (52,0)	23 (63,9)	39 (67,2)
<i>C/T + T/T</i>	17 (35,4)	24 (48,0)	13 (36,1)	19 (32,8)
	$\chi^2 = 1,594$; $P_1 = 0,207$		$\chi^2 = 0,111$; $P_1 = 0,739$	
	$P_2 = 0,948$; $P_3 = 0,107$			

Примітка: див. табл. 5.3

Таблиця 5.13

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності ектопії шийки матки (ЕШМ) в анамнезі

Генотип	ЕШМ не було, <i>n</i> (%)		ЕШМ була, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	23 (60,5)	32 (62,7)	31 (67,4)	33 (57,9)
<i>C/T + T/T</i>	15 (39,5)	19 (37,3)	15 (32,6)	24 (42,1)
	$\chi^2 = 0,045$; $P_1 = 0,831$		$\chi^2 = 0,976$; $P_1 = 0,323$	
	$P_2 = 0,513$; $P_3 = 0,607$			

Примітка: див. табл. 5.3

Таблиця 5.14

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності запальних процесів у додатках матки (ЗПД)

Генотип	ЗПД немає, <i>n</i> (%)		ЗПД є, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	33 (63,5)	20 (64,5)	21 (65,6)	45 (58,4)
<i>C/T + T/T</i>	19 (36,5)	11 (35,5)	11 (34,4)	32 (41,6)
	$\chi^2 = 0,009$; $P_1 = 0,923$		$\chi^2 = 0,488$; $P_1 = 0,485$	
	$P_2 = 0,841$; $P_3 = 0,560$			

Примітка: див. табл. 5.3

Таблиця 5.15

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у контрольній групі і групі хворих з лейоміомою матки залежно від наявності синдрому Штейна-Левенталя (СШЛ) у репродуктивному віці

Генотип	СШЛ був, <i>n</i> (%)		СШЛ не було, <i>n</i> (%)	
	Контроль	ЛМ	Контроль	ЛМ
<i>C/C</i>	12 (54,5)	24 (64,9)	42 (67,7)	41 (57,7)
<i>C/T + T/T</i>	10 (45,5)	13 (35,1)	20 (32,3)	30 (42,3)
	$\chi^2 = 0,618$; $P_1 = 0,432$		$\chi^2 = 1,409$; $P_1 = 0,235$	
	$P_2 = 0,267$; $P_3 = 0,473$			

Примітка: див. табл. 5.3

Не впливав на частоту варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом С-1562Т і факт конізації шийки матки. У тих жінок, яким вона проводилася, співвідношення генотипів за двома їхніми варіантами становило в основній

групі 73,9% і 26,1%, а в контрольній – 65,8% і 34,2% ($P=0,507$). Якщо ж оперативного втручання не було, то відповідні показники у пацієток з ЛМ дорівнювали 56,5% і 43,5%, а в жінок контрольної групи – 63% і 37% ($P=0,466$). Факт конізації шийки матки не мав впливу на розподіл генотипів як всередині основної ($P=0,130$), так і контрольної ($P=0,794$) груп.

При порівнянні деяких кількісних показників репродуктивної функції у жінок з різними генотипами за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* не виявлено відмінностей між їхніми носіями за кількістю вагітностей, пологів і штучних абортів як в основній, так і контрольній групі (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Деякі показники репродуктивного статусу жінок у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* ($M \pm m$)

Показники		С/С	С/Т + Т/Т	P_1
Кількість вагітностей	Контроль	4,94±0,453 (54)	4,2±0,44 (30)	0,285
	ЛМ	3,45±0,215 (65)	3,63±0,228 (43)	0,575
	P_2	0,002	0,215	
Кількість пологів	Контроль	3,33±0,321	2,83±0,272	0,297
	ЛМ	1,8±0,108	1,88±0,167	0,660
	P_2	< 0,001	0,002	
Кількість штучно перерваних вагітностей	Контроль	1,63±0,335	1,37±0,305	0,603
	ЛМ	1,65±0,172	1,56±0,167	0,727
	P_2	0,963	0,556	

Примітка: P_1 – значимість відмінностей між генотипами, P_2 – між контролем і ЛМ за t-критерієм Стьюдента. У дужках – кількість пацієнтів

Що стосується порівнянь між основною і контрольною групами, то кількість вагітностей і пологів у гомозигот за основним алелем у першій виявилася меншою, ніж у другій (P відповідно 0,002 і $< 0,001$). У носіїв Т-

алеля (генотипи С/Т+Т/Т) меншою в основній групі був лише показник кількості пологів ($P=0,002$), але не вагітностей ($P=0,215$).

5.4. Вплив поліморфізму С-1562Т гена *MMP-9* на деякі клінічні характеристики і перебіг лейоміоми матки

Основні характеристики лейоміоми віддзеркалюються в різних класифікаціях доброякісних пухлин м'язового шару матки. Беручи це до уваги, ми провели аналіз зв'язку варіантів гена *MMP-9* за поліморфізмом С-1562Т з локалізацією пухлинних вузлів, типом і швидкістю їхнього росту, втягуванням у процес гіперплазії ендометрію.

В табл. 5.17 подані результати такого аналізу, проведеного з урахуванням місця розташування міофіброматозних утворень.

Таблиця 5.17

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена *MMP-9* у хворих з лейоміомою матки залежно від локалізації пухлинних вузлів

Генотип	Локалізація вузлів ЛМ		
	інтрамуральна, n (%)	субсерозна, n (%)	субмукозна, n (%)
С/С	36 (55,4)	21 (65,6)	8 (72,7)
С/Т + Т/Т	29 (44,6)	11 (34,4)	3 (27,3)
$\chi^2 = 1,742; P = 0,418$			

Як впливає з таблиці, розподіл генотипів за вивченим SNP мало чим відрізнявся при інтрамуральній, субсерозній і субмукозній локалізації вузлів. Про це свідчив коефіцієнт статистичної значимості P , який був далекий від рівня 95%-ї вірогідності і дорівнював 0,418.

У наступних таблицях (табл. 5.18, 5.19 і 5.20) представлено дані щодо частоти генотипів у хворих з іншими, ніж локалізація, характеристиками пухлини.

Таблиця 5.18

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9 у хворих з лейоміомою матки залежно від типу пухлинного процесу

Генотип	I тип	II тип	III тип	IV тип
С/С	34 (56,7)	16 (66,7)	7 (87,5)	8 (50,0)
С/Т + Т/Т	26 (43,3)	8 (33,3)	1 (12,5)	8 (50,0)
$\chi^2 = 3,914; P = 0,271$				

Таблиця 5.19

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9 у хворих з лейоміомою матки залежно від швидкості росту пухлини

Генотип	Швидкий ріст, n (%)	Повільний ріст, n (%)
С/С	25 (64,1)	40 (58,0)
С/Т + Т/Т	14 (35,9)	29 (42,0)
$\chi^2 = 0,391; P = 0,532$		

Таблиця 5.20

Розподіл генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9 у хворих з лейоміомою матки залежно від наявності гіперплазії ендометрію (ГЕ)

Генотип	ГЕ немає, n (%)	ГЕ є, n (%)
С/С	36 (69,2)	29 (51,8)
С/Т + Т/Т	16 (30,8)	27 (48,2)
$\chi^2 = 3,424; P = 0,064$		

Легко бачити, що в жодному з наведених порівнянь не виявлено істотних відмінностей в частоті гомозигот за основним алелем і носіїв мінорного алеля.

Так, у хворих з різними типами ЛМ коефіцієнт Р становив 0,271. При порівнянні генотипів у пацієток з різною швидкістю росту пухлини, цей показник також був досить високий – 0,532. Він наближався до рівня статистичної значимості ($P=0,064$) тільки при урахуванні супутньої гіперплазії ендометрію.

Товщина ендометрію істотно не відрізнялася у гомозиготних за основним алелем пацієток і в групі носіїв мінорного алеля Т (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

**Товщина ендометрію у хворих з
лейоміомою матки залежно від генотипу
за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9**

<i>Генотип</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>
C/C	65	9,17 ± 0,439
C/T + T/T		9,0 ± 0,504
P = 0,804		

Не виявлено різниці і в частоті клінічних симптомів між жінками з різними генотипами за вивченим однонуклеотидним поліморфізмом (табл. 5.22).

Таблиця 5.22

**Частота клінічних симптомів лейоміоми матки залежно від генотипу за
С-1562Т поліморфізмом гена ММР-1**

<i>Симптоми лейоміоми</i>	<i>Генотип</i>		χ^2	<i>P</i>
	<i>C/C</i>	<i>C/T + T/T</i>		
Менорагії, n (%)	44 (67,7)	29 (67,4)	0,001	0,978
Метрорагії, n (%)	31 (47,7)	24 (55,8)	0,683	0,409
Тазові болі, n (%)	50 (78,1)	27 (62,8)	2,997	0,083
Іррадіація болю в сечовий міхур, n (%)	36 (55,4)	22 (51,2)	0,186	0,667

Це стосується частоти менорагій, метрорагій, тазових болів та іррадіації болю в сечовий міхур. У всіх випадках порівняння цих показників коефіцієнт статистичної значимості P був більшим за 0,05.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед чинників, що можуть впливати на перехід нормальних проліферативних процесів у доброякісний пухлинний ріст, важливого значення надають генетичним факторам, від яких залежить здійснення клітинного поділу.

З відкриттям явища алельного однонуклеотидного поліморфізму генів багато вчених схиляється до думки, що розвиток найбільш поширених патологічних процесів і хвороб, що мають мультифакторіальний характер, може бути пов'язаний з особливостями структури генів, причетних до різних механізмів патогенезу. Оскільки такі механізми, як правило, є складними, то і коло генів та відповідних продуктів, що можуть мати до них стосунок, є великим. Такі гени домовилися називати генами-кандидатами.

Сучасний рівень знань про патогенез пухлинного процесу дає підстави виділити щонайменше шість груп генів-кандидатів, поліморфізм яких може бути асоційованим з доброякісними пухлинами взагалі і лейоміомою матки зокрема [2]. Такими є:

I) гени, що мають стосунок до жіночих статевих гормонів (ЖСГ). До них належать (а) гени синтезу естрогенів і прогестерону, (б) гени метаболізму ЖСГ, (в) гени рецепторів до естрогенів і прогестерону;

II) протоонкогени, до яких відносять (а) гени факторів росту, (б) гени клітинних рецепторів до факторів росту, (в) гени білків внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, (г) гени транскрипційних факторів (ядерних білків), (д) гени білків, що безпосередньо забезпечують регуляцію і здійснення клітинного циклу (цикліни, CDKs);

III) гени-супресори клітинного росту. Такими вважають (а) гени інгібіторів поділу клітин, (б) гени клітинних рецепторів, що сприймають дію інгібіторів проліферації. (в) гени внутрішньоклітинних інгібіторних сигнальних шляхів. (г) гени деяких транскрипційних факторів, (д) гени

цитоплазматичних інгібіторів стимулятивних сигнальних шляхів та ядерних інгібіторів клітинного циклу;

IV) гени систем контролю за станом ДНК і репарації її ушкоджень (мутаторні гени);

V) гени, що регулюють апоптоз. Їх поділяють на (а) проапоптичні і (б) антиапоптичні гени;

VI) гени, що забезпечують утворення і якість сполучнотканинного матриксу. Такими є (а) гени, що кодують структуру білкових компонентів матриксу (колагену та ін.), (б) гени синтезу компонентів матриксу, (в) гени деградації компонентів матриксу.

Саме остання з великої кількості генів-кандидатів група – гени деградації компонентів матриксу – і стала об'єктом нашого дослідження.

У роботі вивчено можливі зв'язки двох одонуклеотидних поліморфізмів двох генів – *MMP-1* та *MMP-9* – з розвитком найпоширенішої доброякісної пухлини жіночих статевих органів – лейоміоми матки.

Вибір саме цих генів для дослідження ґрунтувався на двох обставинах. По-перше, у розвитку ЛМ важливе значення мають зміни сполучної тканини, про що зокрема свідчать синонімічні назви пухлини: фіброма, фіброміома, *uterine fibroids* та інші. Звісно, що такі зміни можуть бути пов'язані не тільки з відповідними синтетичними процесами в тканинах матки, а й з процесами деградації компонентів матриксу. Саме до останніх і є причетними ферменти, гени яких обрані нами для дослідження, – матриксні металопротеїнази 1-го і 9-го типів (*MMP-1* і *MMP-9*).

По-друге, у літературі є лише поодинокі роботи, у яких вивчалася можлива асоціація алельного поліморфізму цих генів з ЛМ та іншими доброякісними пухлинами (див. огляд літератури). А тому дійти остаточного висновку щодо такої асоціації, особливо за відсутності даних про наявність різних факторів ризику хвороби у досліджуваних пацієнтів, на разі неможливо. Це й спонукало нас до проведення власних досліджень.

У роботі вивчалися два однонуклеотидні поліморфізми: 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і C-1562T гена *MMP-9*. Обидва SNP локалізовані у промоторних ділянках генів, а тому проявом таких поліморфізмів може бути зміна експресії відповідних генів або в бік посилення, або в бік послаблення.

У проведених нами молекулярно-генетичних дослідженнях порівнювалися частота алелів та розподіл генотипів за названими вище поліморфізмами у хворих на лейоміому матки (основна група) і жінок без пухлини (контрольна група). При цьому враховувалася наявність і відсутність загальних внутрішніх і зовнішніх чинників, що мають, за даними літератури, стосунок до факторів ризику ЛМ, а також репродуктивно-гінекологічний статус пацієнток.

Серед аналізованих нами можливих факторів ризику загального характеру були: індекс маси тіла, наявність ЛМ у матерів і будь-яких злоякісних пухлин у найближчих родичів пацієнток, тривала і сильна дія стресорних факторів у побуті і на роботі. Ураховуючи значну схожість доброякісних пухлин гладкої м'язової тканини і проліферативних процесів у атеросклеротичних бляшках [71], ми брали до уваги наявність в обстежуваних артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому, цукрового діабету – тобто чинників, що є визнаними на сьогодні факторами ризику атеросклерозу.

Репродуктивно-гінекологічний статус жінок, від характеристик якого міг залежати розвиток ЛМ, оцінювали за такими показниками, як настання менархе до 15 років, наявність гіперполіменореї, запальних процесів у додатках матки, ектопії шийки матки, синдрому Штейна-Левенталя в репродуктивному віці, проведення конізації шийки матки, початок статевого життя до 19 років. Крім того, брали до уваги кількість пологів, вагітностей і штучних їх переривань.

Одержані результати показали, що у хворих з ЛМ частота деяких з наведених вище показників була вищою, ніж у жінок контрольної групи. Це стосувалося наявності міоми у минулому в матерів пацієнток (34,3% проти

10,7%, $p < 0,001$), сильних і постійних стресорних факторів у побуті і на роботі (89,9% проти 66,7%, $p < 0,001$), запальних процесів у додатках матки (71,3% проти 38,1%, $p < 0,001$).

Аналіз, що враховував окремі характеристики доброякісного пухлинного процесу, не виявив зв'язків між вивченими факторами ризику лейоміоми і локалізацією її вузлів. Проте, для лейоміом зі швидким ростом більш характерною була наявність у їхніх носіїв сильних стресорних факторів і рідше виявлялася у них артеріальна гіпертензія, якщо порівнювати з пацієнтками, що мали пухлини з відносно повільним ростом. У жінок, у яких лейоміома поєднувалася з гіперплазією ендометрію, більшою була кількість пологів і меншою – частота конізації шийки матки та синдрому Штейна-Левенталя у порівнянні з пацієнтками без ознак гіперплазії.

Проведені нами молекулярно-генетичні дослідження передбачали вивчення алельного поліморфізму генів за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі (метод PCR-RFLP).

Перш за все було встановлено, що частота алелів і розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у хворих на ЛМ і жінок, що не мають цієї пухлини, істотно відрізняються. Так, співвідношення гомозигот за G1 алелем, гетерозигот і гомозигот за 2G алелем в основній групі становило 8,3%, 47,2% і 44,5%, тимчасом як у контрольній – 17,8%, 52,4% і 29,8% ($P=0,042$).

Водночас частота алелів і варіантів генотипу за поліморфізмом C-1562T гена *MMP-9* при порівнянні основної і контрольної груп не мали статистично значимих відмінностей. Співвідношення генотипів C/C, C/T і T/T в основній групі було 60,2%, 33,3% і 6,5%, а в контрольній – 64,3%, 33,3% і 2,4% ($P=0,402$).

Слід зазначити, що в контрольних групах частота алелів за обома SNP мало чим відрізнялася від опублікованих даних стосовно європейських

популяцій. Так, у наших дослідженнях співвідношення 1G і 2G алелів (поліморфізм гена *MMP-1*) у контрольній групі становило 0,44 : 0,56, а за даними бази NCBI SNP – 0,49 : 0,51 [141]. При цьому як і в нас, так і за цим джерелом, основним генотипом за даним поліморфізмом були гетерозиготи (від 45% до 53%), а що стосується гомозигот за 1G і 2G алелями, то їх співвідношення, за даними різних досліджень, було різним: за нашими результатами, в українській популяції частота генотипу 2G/2G була дещо більшою, ніж 1G/1G; у деяких інших європейських популяціях - навпаки.

Аналогічний висновок можна зробити і стосовно C-1562T поліморфізму гена *MMP-9*. Так, частота алелів С і Т, за даними нашої роботи, становила 0,81 і 0,19, а за даними бази NCBI SNP – 0,84 і 0,16 відповідно [142]. Переважним генотипом за цим SNP є гомозиготи за основним алелем С, натомість гомозиготний варіант за мінорним алелем Т зустрічається рідко.

Основний висновок, що впливає з проведених нами молекулярно-генетичних досліджень, полягає в тому, що в українській популяції існує асоціація між алельним поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і розвитком ЛМ. Причому ризик розвитку доброякісного пухлинного процесу в міометрії в гомозигот за 2G-алелем виявився в 3,2 раза вищим, ніж у гомозигот за алелем 1G ($P=0,017$). Водночас зв'язку поліморфізму C-1562T гена *MMP-9* з розвитком ЛМ не виявлено.

Наступним кроком молекулярно-генетичного аналізу стало порівняння пацієток основної і контрольної груп з урахуванням наявності і відсутності факторів, з якими може бути пов'язаний ризик розвитку ЛМ.

Що стосується поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP-1*, то з'ясувалося, що асоціація між вивченим SNP і ЛМ існує й тоді, коли брати до уваги цілий ряд загальних факторів ризику пухлини і певні характеристики репродуктивно-гінекологічного статусу жінок.

Так, відмінності в розподілі генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у пацієток з ЛМ і осіб без пухлини виявлено у тих, що не мали близьких родичів з онкологічними хворобами, не хворіли на цукровий діабет,

мали артеріальну гіпертензію, не зазнавали порушень мозкового і коронарного кровообігу, були Rh-позитивними.

Застосування методу логістичної регресії показало, що в жінок зі стійким підвищеним тиском наявність генотипу 2G/2G збільшує ризик лейоміоми в 6,3 раза, якщо порівнювати з носіями генотипу 1G/1G. Імовірність розвитку пухлини у гомозигот за 2G алелем, що не мали порушень мозкового і коронарного кровообігу, була в 4,5 раза вищою, ніж у гомозигот за основним алелем. У Rh-позитивних жінок, гомозиготних за алелем 2G, ризик лейоміоми був майже втричі вищий, ніж у тих, що мають генотип 1G/1G. Інші потенційні фактори ризику: індекс маси тіла, наявність у матерів лейоміоми, сильні і тривалі стресорні впливи, метаболічний синдром – не впливали на розподіл генотипів за вивченим поліморфізмом у жінок основної і контрольної груп.

Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* істотно відрізнявся у пацієток з ЛМ і жінок без пухлини тільки в тих осіб, у яких менархе з'являлася у віці до 15 років; а також у тих, що не мали гіперполіменореї, та у яких, за даними анамнезу, були ектопія шийки матки і її конізація, запальні процеси у додатках матки, синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці. У жінок, у яких перша менструація наставала до 15 років, носійство 2G алеля істотно збільшувало ризик ЛМ, якщо порівнювати з гомозиготами за основним алелем 1G. У гетерозигот показник відношення шансів складав 4,9, а в гомозигот за 2G алелем – 6,9. У жінок з генотипом 2G/2G, що не мали гіперполіменореї, імовірність розвитку лейоміоми була в 5,1 раза вищою, ніж у гомозигот за основним алелем. При наявності ектопії шийки матки в анамнезі ризик пухлини в жінок, гомозиготних за 2G алелем, був у 5,3 раза більшим, якщо порівнювати з пацієтками, що мали генотип 1G/1G. За наявності запальних процесів у додатках матки ймовірність лейоміоми матки у жінок з генотипом 2G/2G збільшувалася в 6 разів при порівнянні з гомозиготами за 1G алелем. Носійство 2G алеля за наявності синдрому Штейна-Левенталя в репродуктивному віці підвищувало ризик

лейоміоми в 9,5 раза (для гетерозигот) і в 10,7 раза (для гомозигот) відносно жінок, гомозиготних за 1G алелем.

Водночас пошук зв'язків поліморфізму С-1562Т гена *MMP-9* з ЛМ у підгрупах пацієток, утворених з урахуванням загальних екзо- і ендогенних факторів ризику, а також характеристик репродуктивно-гінекологічного статусу, не дав позитивного результату. Жоден з чинників, що бралися до уваги, не впливав на розподіл генотипів за цим SNP.

Ще одним завданням, що стояло в роботі, був аналіз впливу однонуклеотидних поліморфізмів 1G/2G-1607 гена *MMP-1* та С-1562Т гена *MMP-9* на клінічні характеристики і перебіг доброякісного пухлинного процесу в матці.

Вдалося показати, що співвідношення генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* істотно відрізняється у пацієток з різною локалізацією пухлинних вузлів. Так, за інтрамурального і субсерозного їх розташування частота гетерозигот і гомозигот за 2G алелем була вищою, ніж при субмукозній локалізації пухлини. Водночас не виявлено було зв'язку поліморфних варіантів гена *MMP-1* з типом пухлинного процесу, зі швидкістю росту пухлини і наявністю супутньої гіперплазії ендометрію. Генотип хворих на ЛМ істотно не впливав на товщину ендометрію та частоту основних клінічних симптомів хвороби (менорагії, метрорагії, тазові болі, ірадіацію болю в сечовий міхур).

Що стосується С-1562Т поліморфізму гена *MMP-9*, то досліджувані клінічні характеристики і перебіг ЛМ ніяк не залежали від цього SNP.

Аналіз одержаних нами результатів молекулярно-генетичних досліджень передбачав проведення порівнянь з даними інших лабораторій, що вивчали асоціацію аналогічних поліморфізмів генів матриксних металопротеїназ з ЛМ.

Як зазначалося в огляді літератури, таких робіт обмаль. По суті, лише результати двох досліджень – у Японії і Росії – можна брати для аналізу.

У першому з них визначали розподіл генотипів за обома вивченими нами SNP у жінок японської популяції, що мали ЛМ, і тих, що були здорові [188]. Основну групу складали хворі на ЛМ (267 пацієток), контрольну – 184 здорові жінки. За допомогою PCR-RFLP аналізу автори встановили відсутність асоціації як поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP-1*, так і C-1562T гена *MMP-9* з пухлино. Автори дійшли висновку, що вивчені поліморфізми не мають стосунку до факторів ризику ЛМ, принаймні у жінок, що репрезентують японську популяцію.

У роботах російських дослідників [10, 11, 132] було показано, що частоти варіантів гена *MMP1* за поліморфізмом 1G/2G-1607 достовірно не різняться між групою хворих з ЛМ і популяційним контролем. Проте, при проведенні порівняльного аналізу окремих підгруп хворих було виявлено переважання алеля 2G (його автори назвали "гіперактивним") у тих жінок, у яких патологічний процес характеризувався (а) швидкими темпами росту пухлини, (б) багатовузловими формами і (в) супутнім аденоміозом. Автори дійшли висновку, що "гіперактивний" алель 2G асоційований з тяжкими формами ЛМ (швидкий темп росту, багатовузлові форми, маткові кровотечі) і, навпаки, наявність генотипу 1G/1G робить імовірнішим сприятливий перебіг хвороби.

Так чи інакше, наведені вище результати російських дослідників, незважаючи на ряд відмінностей з даними нашої роботи, підтверджують факт асоціації поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP1* з лейоміомою матки, а отже, мають і певне практичне значення. Воно полягає в необхідності генотипування пацієток з ЛМ на початкових стадіях хвороби з метою попередження розвитку ускладнених форм пухлини і використання для цього менш інвазивних операцій (лапароскопії, емболізації маткових артерій) до появи виражених клінічних проявів ЛМ.

Виявлена асоціація 1G/2G-1607 поліморфізму гена *MMP1* з ЛМ потребує пояснень можливого зв'язку цього генетичного чинника з

патофізіологічними механізмами доброякісного пухлинного процесу. Спробу такого аналізу представлено на поданій нижче схемі (рис. 6.1).

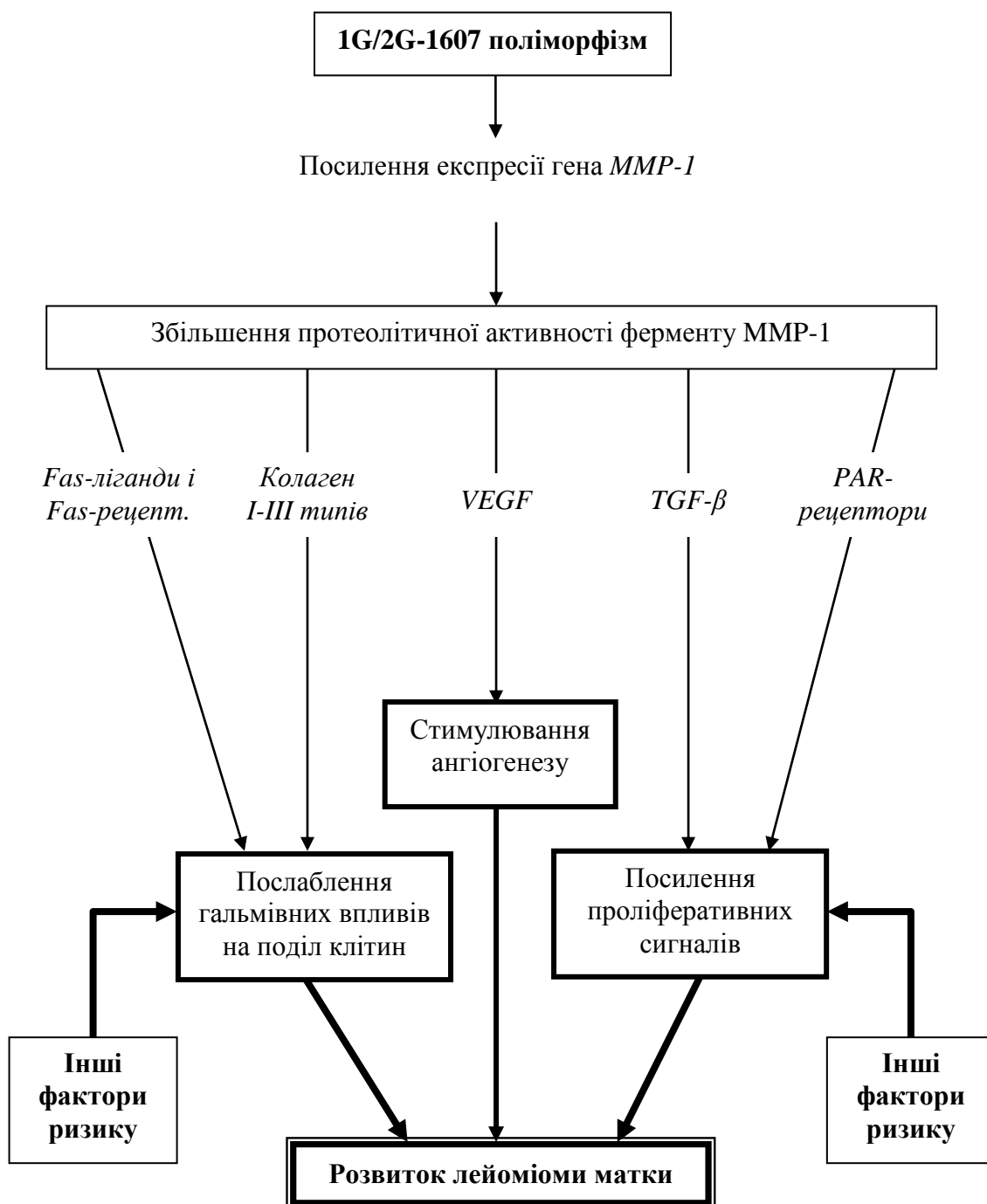


Рис. 6.1. Можливий вплив поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP-1* на розвиток доброякісного пухлинного процесу в матці.
ГМК – гладкі м'язові клітини

Суть поліморфізму 1G/2G-1607 гена *MMP1* полягає в тому, що в певній позиції промотора цього гена додається гуанілова азотиста основа. Наявність двох таких основ (2G) замість однієї (1G) створює додатковий сайт для транскрипційного фактора Ets і веде до збільшення продукції початкового білкового продукту MMP-1 [176].

Посилення експресії гена спричиняється до збільшення кількості молекул відповідної матричної металопротеїнази, а отже, виявляє себе посиленням ферментної активності.

Для розвитку пухлинного процесу може мати значення гідролітичне розщеплення цілої низки протеїнів позаклітинного матриксу, а саме:

а) *колагену I-III типів*. Посилений гідроліз цих білків може впливати на проліферативні процеси, оскільки колаген і продукти його розщеплення відіграють, як сьогодні стало відомо, значну роль у регуляції взаємин клітина-клітина і клітина-матрикс [40]. У міометрії матки це може виявляти себе зміною фізичної (контактне гальмування) і сигнальної взаємодії між окремими гладкими м'язовими клітинами (ГМК) і клітинами їхнього мікрооточення, а також взаємодії між ГМК і власне колагеном, що здійснюється через інтегринові рецептори. Як наслідок таких змін, можуть послаблюватися гальмівні впливи на поділ клітин;

б) *Fas-лігандів і Fas-рецепторів*. Руйнування цих протеїнів спричиняється до пригнічення зовнішніх механізмів апоптозу, що, як відомо, веде до посилення проліферативних процесів і росту пухлин [130];

в) *позаклітинного компонента рецепторів, що їх активують протеїнази (PAR)*. При його розщепленні запускається сигнальний каскад реакцій, що веде до активації структур, відповідальних за міграційну, а можливо і проліферативну, активність клітин [44];

г) *трансформуючого ростового фактору бета (TGF- β)*. Обмежений гідроліз цього білка веде до його активації, тобто він набуває здатність

взаємодіяти з відповідними рецепторами ГМК і через відомий сигнальний каскад стимулювати поділ клітин [232];

д) *судинно-ендотеліального ростового фактору (VEGF)*. Завдяки відщепленню невеликого фрагмента від молекули VEGF цей найпотужніший з відомих ангіогенетичний фактор стає доступним для відповідних рецепторів – VEGFR2 і започатковує новоутворення судин, а отже, і васкуляризацію пухлини [39].

Крім наведених вище можливих впливів MMP-1 на пухлинний процес, існують, мабуть, й інші механізми втягування цього ферменту в патогенез новоутворень, не пов'язані з його власне ферментними властивостями. Ідеться про так звані гемопексин-опосередковані функції MMP-1. У кожному разі показано, що молекули деяких матриксних металопротеїназ, позбавлені каталітичного домену, не втрачають здатність опосередковувати стимуляторні впливи на міграцію і проліферацію клітин *in vitro* [95].

Таким чином, генетичний поліморфізм матриксної металопротеїнази, що виявляє себе посиленням експресії відповідного гена, може мати стосунок до всіх основних механізмів пухлинного росту: посилення проліферативних сигналів, послаблення гальмівних впливів на поділ клітин і стимулювання васкуляризації тканини.

Усі ці механізми на тлі дії більш-менш потужних факторів ризику можуть складати патогенетичну основу переходу фізіологічного проліферативного процесу в доброякісний пухлинний ріст.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нові результати, що розв'язують наукове завдання, суть якого полягає у з'ясуванні зв'язку алельного поліморфізму генів *MMP-1* і *MMP-9* з розвитком лейоміоми матки у жінок, що мають різні фактори її ризику.

1. У хворих з лейоміомою матки частота деяких показників, що характеризують потенційні фактори ризику пухлини, була вищою, ніж у жінок контрольної групи. Це стосується наявності міоми у минулому в матерів пацієток (34,3% проти 10,7%, $p < 0,001$), сильних і постійних стресорних факторів у побуті і на роботі (89,9% проти 66,7%, $p < 0,001$), запальних процесів у додатках матки (71,3% проти 38,1%, $p < 0,001$). Не встановлено зв'язків між вивченими факторами ризику лейоміоми і локалізацією її вузлів.

2. Частота алелів і розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у хворих на лейоміому матки і жінок, що не мають цієї пухлини, істотно відрізняються. Співвідношення гомозигот за G1-алелем, гетерозигот і гомозигот за 2G-алелем в основній групі становило 8,3%, 47,2% і 44,5%, тимчасом як у контрольній – 17,8%, 52,4% і 29,8% ($P = 0,042$). Водночас частота алелів і варіантів генотипу за поліморфізмом C-1562T гена *MMP-9* при порівнянні основної і контрольної груп не мали статистично значимих відмінностей.

3. Існує асоціація між алельним поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* і розвитком лейоміоми матки. Ризик доброякісного пухлинного процесу в міометрії у гомозигот за 2G-алелем у 3,2 раза вищий, ніж у гомозигот за алелем 1G ($P = 0,017$). Зв'язку поліморфізму C-1562T гена *MMP-9* з розвитком лейоміоми матки не виявлено.

4. Відмінності в розподілі генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* у пацієток з лейоміомою матки і осіб без пухлини встановлено в деяких підгрупах жінок, утворених з урахуванням наявності загальних ендо- і екзогенних факторів ризику, а саме: у тих, що не мали близьких родичів з

онкологічними хворобами ($P=0,020$), не хворіли на цукровий діабет ($P=0,049$), мали артеріальну гіпертензію ($P=0,042$), не зазнавали порушень мозкового і коронарного кровообігу ($P=0,030$), були Rh-позитивними ($P=0,047$). У жінок, що мають стійкий підвищений тиск, наявність генотипу 2G/2G збільшує ризик лейоміоми в 6,3 рази, якщо порівнювати з носіями генотипу 1G/1G ($P=0,026$).

5. Розподіл генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* істотно відрізняється у пацієток з лейоміомою матки і жінок без пухлини тільки в тих осіб, у яких менархе з'явилася у віці до 15 років ($P=0,005$); що не мають гіперполіменореї ($P=0,016$); у яких, за даними анамнезу, були ектопія шийки матки ($P=0,004$), її конізація ($P=0,027$), запальні процеси в додатках матки ($P=0,023$), синдром Штейна-Левенталя в репродуктивному віці ($P=0,009$). У жінок, у яких перша менструація настала до 15 років, носійство 2G-алеля істотно збільшує ризик лейоміоми, якщо порівнювати з гомозиготами за основним алелем 1G (у гетерозигот – у 4,9 рази, у гомозигот за 2G алелем – у 6,9 рази).

6. Співвідношення генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена *MMP-1* істотно відрізняється у пацієток з різною локалізацією пухлинних вузлів. За інтрамурального і субсерозного їх розташування частота гетерозигот і гомозигот за 2G-алелем була вищою, ніж при субмукозній локалізації пухлини ($P=0,005$). Не виявлено зв'язку поліморфних варіантів гена *MMP-1* з типом пухлинного процесу, зі швидкістю росту пухлини і наявністю супутньої гіперплазії ендометрію. Генотип хворих на лейоміому істотно не впливає на товщину ендометрію та частоту основних клінічних симптомів хвороби (менорагії, метрорагії, тазові болі, іррадіацію болю в сечовий міхур).

7. Алельний поліморфізм С-1562Т гена *MMP-9* не пов'язаний з розвитком лейоміоми матки у жодній з категорій жінок, виділених за наявністю і відсутністю потенційних загальних ендо- і екзогенних факторів ризику пухлини, а також за репродуктивним і гінекологічним статусом

жінок. Не виявлено зв'язку цього поліморфізму з різними варіантами лейоміоми та клінічними її симптомами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алтухова О.Б. Изучение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с миомой матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Москва, 2010.
2. Атаман О.В. Патолофізіологія. Том I: Загальна патологія.– Вінниця: Нова книга, 2012.– 591с.
3. Атаман О.В. Патолофізіологія. Том II: Патолофізіологія органів і систем.– Вінниця: Нова книга, 2016.– 443с.
4. Буянова С. Н., Мгелиашвили М. В., Петракова С. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки //Российский вестник акушера-гинеколога.–2008.–Т. – 2008. – Т. 8. – С. 45-51.
5. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М: МЕДпресс-информ 2004; 400.
6. Кулагина Н.В., Чухловин А.Б., Морозова Е.Б., Тотолян А.А. Взаимосвязь генного полиморфизма аллеля 2G гена MMP1 с параметрами роста лейомиомы матки // Russian Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 9, suppl. 2. – С. 202.
7. Кулагина Н.В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения. Автореф. дис. ...докт. мед. наук.– Санкт-Петербург, 2008.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия.– М.: Высшая школа, 1990.– 352 с.
9. Морозова Е.Б. Роль генетических и иммунологических факторов в патогенезе лейомиомі матки. Автореф. дис. ... канд. биол. наук.– Санкт-Петербург, 2009.
10. Морозова Е.Б., Чухловин А.Б., Кулагина Н.В., Тотолян А.А. Значимость генного полиморфизма в прогнозе развития и тактике ведения больных миомой матки и аденомиозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 3. – С. 54-59.

11. Морозова Е.Б., Чухловин А.Б., Кулагина Н.В., Тотолян А.А. Ассоциация промоторных генотипов MMP-1 и PAI-1 с патологией клеточной пролиферации у больных с лейомиомой матки // Молекулярная медицина. – 2006. – № 1. – С. 52-58.
12. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги // Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003
13. Рогова Л.Р., Шестернина Т.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т.ХVIII, №2.– С.86–89.
14. Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки // Лечащий врач.– 2010.– №3.– <http://www.lvrach.ru/2010/03/12355180/>
15. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики). В кн.: Миома матки. Под ред. И.С. Сидоровой. М: МИА 2003; 5—66.
16. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорганическая химия.– 1998.– Т.24, № 4.– С. 245-255.
17. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975. – 295с.
18. Чухловин А.Б., Кулагина Н.В., Сысоев К.А., Морозова Е.Б., Зуева Е.Е., Комарова Л.С., Тотолян А.А. Изучение роли иммунологических и генетических факторов в патогенезе лейомиомы матки // Молекулярная медицина. – 2007. – № 1. – С. 42-50.
19. Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis // J. Med. Genet.– 2006.– V.43, No.12.– P.: 897-901.
20. Ahn G.O., Brown J.M. Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: Role of bone marrow-derived myelomonocytic cells // Cancer Cell.– 2008.– V.13.– P.: 193-205.

21. Alam N.A., Bevan S., Churchman M., Barclay E., Barker K., Jaeger E.E., et al. Localization of a gene (*MCUL1*) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43 // *Am. J. Hum. Genet.*– 2001.– V.68.– P.: 1264-1269.
22. Aleksandrovykh V., Bereza T., Sajewicz M., Walocha J.A., Gil K. Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article) // *Folia Med. Cracov.*–2015.– V.55, No.1.– P.: 61-75.
23. Al-Hendy A., Salama S.A. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with increased uterine leiomyoma risk in different ethnic groups // *J. Soc. Gynecol. Investig.*– 2006.– V.13.– P.: 136-144.
24. Alp E., Menevse S., Tulmac M., Kan D., Yalcin R., Erkan A.F., Cengel A. Lack of association between matrix metalloproteinase-9 and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in Turkish population // *DNA Cell. Biol.*– 2009.– V.28, No.7.– P.: 343-350.
25. Amant F., Dorfling C.M., de Brabanter J., Vandewalle J., Vergote I., Lindeque B.G., van Rensburg E.J. A possible role of the cytochrome P₄₅₀c17alpha gene (*CYP17*) polymorphism in the pathobiology of uterine leiomyomas from black South African women: a pilot study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*– 2004.–V.83.– P.:234-239.
26. Andersen J., Barbieri R.L. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas // *J. Soc. Gynecol. Investig.*– 1995.– V.2.– P.: 663-672.
27. Andrade V.L., Fernandes K.S., Bosco A.A., Tanus-Santos J.E., Sandrim V.C. Functional polymorphism located in MMP-9 gene promoter is strongly associated with obesity // *DNA Cell Biol.*– 2012.– V.31, No.6.– P.: 1054-1057.
28. Apoorv T.S., Babu P.P., Meese S., Gai P.P., Bedu-Addo G., Mockenhaupt F.P. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism 1562 C > T (rs3918242) associated with protection against placental malaria // *Am. J. Trop. Med. Hyg.*– 2015.– V.93, No.1.– P.: 186-188.

29. Araki A., Hazama S., Oka M., Hinoda Y. Polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in colorectal cancer // *Nihon Rinsho.*– 2003.– V.61, Suppl. 7.– P.: 229-232.
30. Ates O., Demirturk F., Toprak M., Sezer S. Polymorphism of catechol-O-methyltransferase and uterine leiomyoma // *Mol. Cell Biochem.*– 2013.– V.375.– P.: 179-183.
31. Baird D.D., Dunson D.B. Why is parity protective for uterine fibroids? // *Epidemiology.*– 2003.– V.14, No.2.– P.: 247-250.
32. Baird D.D., Dunson D.B., Hill M.C., Cousins D., Schectman J.M. Association of physical activity with development of uterine leiomyoma // *Am. J. Epidemiol.*– 2007.– V.165, No.2.– P.: 157-163.
33. Barlas I.O., Sezgin M., Erdal M.E., Sahin G., Ankarali H.C., Altintas Z.M., Türkmen E. Association of (-1,607) 1G/2G polymorphism of matrix metalloproteinase-1 gene with knee osteoarthritis in the Turkish population (knee osteoarthritis and MMPs gene polymorphisms) // *Rheumatol. Int.*– 2009.– V.29, No.4.– P.: 383-388.
34. Baroneza J.E., Godoy-Santos A., Ferreira Massa B., Boçon de Araujo Munhoz F., Diniz Fernandes T., Leme Godoy dos Santos M.C. MMP-1 promoter genotype and haplotype association with posterior tibial tendinopathy // *Gene.*– 2014.– V.547, No.2.– P.: 334-337.
35. Beeghly-Fadiel A., Cai Q., Lu W., Long J., Gao Y.T., Shu X.O., Zheng W. No association between matrix metalloproteinase-1 or matrix metalloproteinase-3 polymorphisms and breast cancer susceptibility: a report from the Shanghai Breast Cancer Study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*– 2009.– V.18, No.4.– P.: 1324-1327.
36. Beeghly-Fadiel A., Lu W., Shu X.O., Long J., Cai Q., Xiang Y., Gao Y.T., Zheng W. MMP9 polymorphisms and breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Genetics Study // *Breast Cancer Res. Treat.*– 2011.– V.126, No.2.– P.: 507-513.

37. Beeghly-Fadiel A., Xiang Y.B., Deming S.L., Long J.R., Xu W.H., Cai Q., Zheng W., Shu X.O. No association between matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3, and MMP-7 SNPs and endometrial cancer risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*– 2009.– V.18, No.6.– P.: 1925-1928.
38. Belo V.A., Souza-Costa D.C., Luizon M.R., Lanna C.M., Carneiro P.C., Izidoro-Toledo T.C., Ferraz K.C., Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinase-9 genetic variations affect MMP-9 levels in obese children // *Int. J. Obes. (Lond).*– 2012.– V.36, No.1.– P.: 69-75.
39. Bergers G., Brekken R., McMahon G., Vu T.H., Itoh T., Tamaki K., Tanzawa K., Thorpe P., Itohara S., Werb Z., et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // *Nat. Cell. Biol.*– 2000.– V.2.– P.: 737-744.
40. Blow N. Cell culture: building a better matrix // *Nature Methods.*– 2009.– V.6.– P. 619-622.
41. Bode W., Maskos K. Structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases // *Biol. Chem.*– 2003.– V.384, No.6.– P.: 863-872.
42. Bodner-Adler B., Bodner K., Kimberger O., Czerwenka K., Leodolter S., Mayerhofer K. Expression of matrix metalloproteinases in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis of MMP-1 and MMP-2 protein expression in leiomyoma, uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, and leiomyosarcoma // *J. Soc. Gynecol. Investig.*–2004.– V.11, No.3.– P.: 182-186.
43. Bogusiewicz M., Stryjecka-Zimmer M., Postawski K., Jakimiuk A.J., Rechberger T. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 and contents of their tissue inhibitors in uterine leiomyoma and corresponding myometrium // *Gynecol. Endocrinol.*– 2007.– V.23, No.9.– P.: 541-546.
44. Boire A., Covic L., Agarwal A., Jacques S., Sheriff S., Kuliopulos A. PAR1 is a matrix metalloprotease-1 receptor that promotes invasion and tumorigenesis of breast cancer cells // *Cell.*– 2005.– V.120.– P.: 303-313.

45. Bradbury P.A., Zhai R., Hopkins J., Kulke M.H., Heist R.S., Singh S., Zhou W., Ma C., Xu W., Asomaning K., Ter-Minassian M., Wang Z., Su L., Christiani D.C., Liu G. Matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 polymorphisms and esophageal adenocarcinoma risk and prognosis // *Carcinogenesis*.– 2009.– V.30, No.5.– P.: 793-798.
46. Brosens I., Deprest J., Dal Cin P. et al. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas // *Fertil. Steril.*– 1998.– V.69.– P.: 232-235.
47. Buss A., Pech K., Roelver S., Bloemeke B., Klotzsch C., Breuer S. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinases -1, -3, -9 and -12 in relation to cervical artery dissection // *BMC Neurol.*– 2009.– V.9.– P.: 40.
48. Catherino W.H., Eltoukhi H.M., Al-Hendy A. Racial and ethnic differences in the pathogenesis and clinical manifestations of uterine leiomyoma // *Semin. Reprod. Med.*– 2013.– V.31.– P.: 370-379.
49. Chang C.C., Hsieh Y.Y., Lin W.H., Lin C.S. Leiomyoma and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms: a systematic review // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*– 2010.– V.49, No.3.– P.: 247-253.
50. Chen H.Y., Lin W.Y., Chen Y.H., Chen W.C., Tsai F.J., Tsai C.H. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*– 2010.– V.149, No.2.– P.: 222-224.
51. Chen X., Yu Z., Gao Y., Liu G., Tian L., Li G. Meta-analysis of association between MMP-1-1607 polymorphism and head and neck cancer risk in asia population // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.*– 2014.– V.28, No.21.– P.: 1679-1684.
52. Chiaffarino F., Parazzini F., La Vecchia C., Chatenoud L., Di Cintio E., Marsico S. Diet and uterine myomas // *Obstet. Gynecol.* 1999.– V.94.– P.: 395-398.
53. Chiang T.Y., Shyu L.Y., Tsao T.C., Chien M.H., Tsao S.M., Lee Y.T., Yang S.F. Elevated plasma matrix metalloproteinase-9 protein and its gene

- polymorphism in patients with community-acquired pneumonia // *Clin. Chem. Lab. Med.*– 2011.– V.50, No.3.– P.: 449-454.
54. Chiranjeevi P., Spurthi K.M., Rani N.S., Kumar G.R., Aiyengar T.M., Saraswati M., Srilatha G., Kumar G.K., Sinha S., Kumari C.S., Reddy B.N., Vishnupriya S., Rani H.S. Gelatinase B (-1562C/T) polymorphism in tumor progression and invasion of breast cancer // *Tumour Biol.*– 2014.– V.35, No.2.– P.: 1351-1356.
 55. Clark B.M., Johnson J.V. Advising postmenopausal women with fibroids on HRT options // *Contemp. Ob. Gyn.*– 2000.– V.45.– P.: 86-100.
 56. Colacurci N., De Franciscis P., Cobellis L., Nazzaro G., De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma // *Maturitas.*– 2000.– V.35.– P.: 167-173.
 57. Commandeur A.E., Styer A.K., Teixeira J.M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth // *Hum. Reprod. Update.*– 2015.– V.21, No.5.– P.: 593-615.
 58. Cotignola J., Reva B., Mitra N., Ishill N., Chuai S., Patel A., Shah S., Vanderbeek G., Coit D., Busam K., Halpern A., Houghton A., Sander C., Berwick M., Orlow I. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) polymorphisms in patients with cutaneous malignant melanoma // *BMC Med. Genet.*– 2007.– V.8.– P. 10.
 59. Coussens L.M., Fingleton B., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations // *Science.*– 2002.– V.295.– P.: 2387-2392.
 60. Cramer S.F., Horiszny J.A., Leppert P. Epidemiology of uterine leiomyomas. With an etiologic hypothesis // *J. Reprod. Med.*– 1995.– V.40.– P.: 595-600.
 61. de Aloysio D., Altieri P., Penacchioni P., Salgarello M., Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT // *Maturitas.*– 1998.– V.29.– P.: 261-264.

62. Dedong H., Bin Z., Peisheng S., Hongwei X., Qinghui Y. The contribution of the genetic variations of the matrix metalloproteinase-1 gene to the genetic susceptibility of gastric cancer // *Genet. Test Mol. Biomarkers.*– 2014.– V.18, No.10.– P.: 675-682.
63. Denschlag D., Bentz E.K., Hefler L., Pietrowski D., Zeillinger R., Tempfer C., Tong D. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha, catechol-O-methyltransferase, and cytochrome P450 17 gene polymorphisms in Caucasian women with uterine leiomyomas // *Fertil. Steril.*– 2006.– V.85, No.2.– P.: 462-467.
64. de Oliveira E., de Aquino Castro R., Gomes M.T., da Silva I.D., Baracat E.C., de Lima G.R., Sartori M.G., Girao M.J. The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and prevalence of uterine fibroids // *Maturitas.*– 2008.–V.60.–P.: 235-238.
65. de Vos S., Wilczynski S.P., Fleischhacker M. et al. p53 alterations in uterine leiomyosarcomas versus leiomyomas // *Gynecol. Oncol.*– 1994.– V.54.– P.: 205-208.
66. DeWaay D.J., Syrop C.H., Nygaard I.E., Davis W.A., Van Voorhis B.J. Natural history of uterine polyps and leiomyomata // *Obstet. Gynecol.*– 2002.– V.100, No.1.– P.: 3-7.
67. Ding N., Zhou H., Esteve P.O., Chin H.G., Kim S., Xu X., Joseph S.M., Friez M.J., Schwartz C.E., Pradhan S. et al. Mediator links epigenetic silencing of neuronal gene expression with x-linked mental retardation // *Mol. Cell.*– 2008.–V.31.– P.: 347-359.
68. Dixon D., Parrott E.C., Segars J.H., Olden K., Pinn V.W. The second National Institutes of Health International Congress on advances in uterine leiomyoma research: conference summary and future recommendations // *Fertil. Steril.*– 2006.– V.86, No.4.– P.: 800-806.
69. Emans S.J., Laufer M.R., Goldstein D.P. *Pediatric and Adolescent Gynecology.*– Philadelphia: Williams and Wilkins, 1998.

70. Enewold L., Mechanic L.E., Bowman E.D., Platz E.A., Alberg A.J. Association of matrix metalloproteinase-1 polymorphisms with risk of COPD and lung cancer and survival in lung cancer // *Anticancer Res.*– 2012.– V.32, No.9.– P.: 3917-322.
71. Faerstein E., Szklo M., Rosenshein N.B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation // *Am. J. Epidemiol.*– 2001.– V.153, No.1.– P.: 11-9.
72. Fedele L., Bianchi S., Raffaelli R., Zanconato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*– 2000.– V.88.– P.: 91-94.
73. Feigelson H.S., Shames L.S., Pike M.C., Coetzee G.A., Stanczyk F.Z., Henderson B.E. Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations // *Cancer Res.*– 1998.– V.58.– P.: 585-587.
74. Feng Y., ZhaoX.T., Zhou C.F., Yang L., Liu Y.W., Bian C., Gou J.H., Lin X.J., Wang Z.L., Zhao X. The associations between the Val158Met in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM) // *Gene.*– 2013.– V.529.– P.: 296-299.
75. Fisher W.C., Helwig E.B. Leiomyomas of the skin // *Arch. Dermatol.*– 1963.– V.88.– P.: 510-520.
76. Flake G.P., Andersen J., Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review // *Environ. Health Perspect.*– 2003.– V.111, No.8.– P.: 1037-1054.
77. Ganachari M., Ruiz-Morales J.A., Gomez de la Torre Pretell J.C., Dinh J., Granados J., Flores-Villanueva P.O. Joint effect of MCP-1 genotype GG and MMP-1 genotype 2G/2G increases the likelihood of developing pulmonary tuberculosis in BCG-vaccinated individuals // *PLoS One.*– 2010.–V.5, No.1.– P.: e8881.

78. Halder S.K., Osteen K.G., Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells // *Hum. Reprod.*– 2013.– V.28, No.9.– P.: 2407-2416.
79. Haq I., Chappell S., Johnson S.R., Lotya J., Daly L., Morgan K., Guetta-Baranes T., Roca J., Rabinovich R., Millar A.B., Donnelly S.C., Keatings V., MacNee W., Stolk J., Hiemstra P.S., Miniati M., Monti S., O'Connor C.M., Kalsheker N. Association of MMP-2 polymorphisms with severe and very severe COPD: a case control study of MMPs-1, 9 and 12 in a European population // *BMC Med. Genet.*– 2010.– V.11.– P.: 7.
80. Hijova E. Matrix metalloproteinases: their biological functions and clinical implications // *Bratisl. Lek. Listy.*– 2005.– V.106, No.3.– P.: 127-132.
81. Hirata H., Okayama N., Naito K., Inoue R., Yoshihiro S., Matsuyama H., Suehiro Y., Hamanaka Y., Hinoda Y. Association of a haplotype of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 polymorphisms with renal cell carcinoma // *Carcinogenesis.*– 2004.– V.25, No.12.– P.: 2379-2384.
82. Hiratsuka S., Watanabe A., Aburatani H., Maru Y. Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis // *Nat. Cell. Biol.*– 2006.– V.8.– P.: 1369-1375.
83. Hiratsuka S., Watanabe A., Sakurai Y., Akashi-Takamura S., Ishibashi S., Miyake K., Shibuya M., Akira S., Aburatani H., Maru Y. The S100A8-serum amyloid A3-TLR4 paracrine cascade establishes a premetastatic phase // *Nat. Cell. Biol.*– 2008.– V.10.– P.: 1349-1355.
84. Hsieh Y-Y., Chang C-C., Tsai C-H., Lin C-C., Tsai F-J. Interleukin (IL)-12 receptor beta1 codon 378G homozygote and allele, but not IL-1 (beta-511 promoter, 3953 exon 5, receptor antagonist), IL-2 114, IL-4 590 intron 3, IL-8 3'-UTR 2767, and IL-18 105, are associated with higher susceptibility to leiomyoma // *Fertil. Steril.*– 2007.– V.87.– P.: 886-895.
85. Hua H., Li M., Luo T., Yin Y., Jiang Y. Matrix metalloproteinases in tumorigenesis: an evolving paradigm // *Cell. Mol. Life Sci.*– 2011.– V.68, No.23.–P.: 3853-368.

86. HUGO Gene Nomenclature Committee // http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=7176
87. Jacobsen L.M., Schistad E.I., Storesund A., Pedersen L.M., Espeland A., Rygh L.J., Røe C., Gjerstad J. The MMP1 rs1799750 2G allele is associated with increased low back pain, sciatica, and disability after lumbar disk herniation // *Clin. J. Pain.*– 2013.– V.29, No.11.– P.: 967-971.
88. Ji X., Wang L., Wu B., Han R., Han L., Wang T., Yang J., Ni C. Associations of MMP1, MMP2 and MMP3 Genes Polymorphism with Coal Workers' Pneumoconiosis in Chinese Han Population // *Int. J. Environ Res. Public Health.*– 2015.– V.12, No.11.– P.: 3901-3912.
89. John A.H., Martin R. Growth of leiomyomata with estrogen-progestogen therapy // *J. Reprod. Med.*– 1971.– V.6.– P.: 49-51.
90. Joos L., He J.Q., Shepherdson M.B., Connett J.E., Anthonisen N.R., Paré P.D., Sandford A.J. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function // *Hum. Mol. Genet.*– 2002.– V.11, No.5.– P.: 569-576.
91. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.*– 2009.– V.119.– P.: 1420-1428.
92. 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.– V.40, No.9.– P.: 601-604.
93. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche // *Nature.*– 2005.– V.438.– P.: 820-827.
94. Karasneh J.A., Bani-Hani M.E., Alkhateeb A.M., Hassan A.F., Thornhill M.H. Association of MMP but not TIMP-1 gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis // *Oral Dis.*– 2014.– V.20, No.7.– P.: 693-699.

95. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment // *Cell.*– 2010.– V.141, No.1.– P.: 52-67.
96. Kim J.G., Kim M.H., Kim I.S. et al. Decreased expression of mac25 mRNA in uterine leiomyomata compared with adjacent myometrium // *Am. J. Reprod. Immunol.*– 2000.– V.43.– P.: 53-57.
97. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer // *Endocr. Rev.*– 2013.– V.34.–P.: 130-162.
98. Kim S., Xu X., Hecht A., Boyer T.G. Mediator is a transducer of Wnt/beta-catenin signaling // *J. Biol. Chem.*– 2006.– V.281.– P.: 14066-14075.
99. Kim Y.R., Jeon Y.J., Kim H.S., Kim J.O., Moon M.J., Ahn E.H., Lee W.S., Kim N.K. Association study of five functional polymorphisms in matrix metalloproteinase-2, -3, and -9 genes with risk of primary ovarian insufficiency in Korean women // *Maturitas.*– 2015.– V.80, No.2.– P.: 192-197.
100. Kiuru M., Launonen V., Hietala M., Aittomaki K., Vierimaa O., Salovaara R., et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology // *Am. J. Pathol.*– 2001.– V.159.– P.: 825-829.
101. Kurbanova M., Koroleva A.G., Sergeev A.S. Genetic-epidemiological analysis of uterine myoma: estimate of risk to relatives // *Genetika.*– 1989.– V.20.– P.: 1896-1898.
102. Kurzawski M., Modrzejewski A., Pawlik A., Drożdżik M. Polymorphism of matrix metalloproteinase genes (MMP1 and MMP3) in patients with varicose veins // *Clin. Exp. Dermatol.*– 2009.– V.34, No.5.– P.: 613-617.
103. Lamblin N., Bauters C., Hermant X., Lablanche J.M., Helbecque N., Amouyel P..Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– V.40, No.1.– P.: 43-48.

104. Laughlin S.K., Baird D.D., Savitz D.A., Herring A.H., Hartmann K.E. // Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study // *Obstet. Gynecol.*– 2009.– V.113, No.3.– P.: 630-635.
105. Laughlin S.K., Schroeder J.C., Baird D.D. New directions in the epidemiology of uterine fibroids // *Semin. Reprod. Med.*– 2010.– V.28, No.3.– P. 204-217.
106. Launonen V., Vierimaa O., Kiuru M., Isola J., Roth S., Pukkala E., et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2001.– V.98.– P. 3387-3392.
107. Lepetsos P., Pampanos A., Kanavakis E., Tzetis M., Korres D., Papavassiliou A.G., Efstathopoulos N. Association of MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population // *J. Orthop. Res.*– 2014.– V.32, No.9.– P.: 1155-1160.
108. Li W., Xiao L., Hu J. Matrix metalloproteinase-1 promoter -1607 1G/2G polymorphism and chronic periodontitis susceptibility: a meta-analysis and systematic review // *J. Clin. Periodontol.*– 2013.– V.40, No.12.– P.: 1095-1103.
109. Li Y., Wang Y., Kang S., Zhang J.H., Guo W., Wang N., Jin X., Fang S.M. Association of single nucleotide polymorphism in matrix metalloproteinases promoter with susceptibility to ovarian cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*– 2005.– V.40, No.7.– P.: 472-475.
110. Liang J., Zhao T., Yang J., Li W., Zhang F., Zhang S., Huang Z., Lin R., Zhang X. MMP-9 gene polymorphisms (rs3918242, rs3918254 and rs4810482) and the risk of psoriasis vulgaris: No evidence for associations in a Chinese Han population // *Immunol. Lett.*– 2015.– V.168, No.2.– P.: 343-348.
111. Ligon A.H., Morton C.C. Genetics of uterine leiomyomata // *Genes Chromosomes Cancer.*– 2000.– V.28.– P.: 235-245.

112. Lin W.W., Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer // *J. Clin. Invest.*– 2007.– V.117.– P.: 1175-1183.
113. Linder D., Gartler S.M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas // *Science.*– 1965.– V.150.– P.: 67-69.
114. Liu D., Guo H., Li Y., Xu X., Yang K., Bai Y. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: a meta-analysis // *PLoS One.*– 2012.– V.7, No.2– P.: e31251.
115. Liu H., Zhang T., Li X., Huang J., Wu B., Huang X., Zhou Y., Zhu J., Hou J. Predictive value of MMP-7 expression for response to chemotherapy and survival in patients with non-small cell lung cancer // *Cancer Sci.*– 2008.– V.99.– P.: 2185-2192.
116. Liutkeviciene R., Lesauskaite V., Sinkunaite-Marsalkiene G., Zaliuniene D., Zaliaduonyte-Peksiene D., Mizariene V., Gustiene O., Jasinskas V., Jariene G., Tamosiunas A. The role of matrix metalloproteinases polymorphisms in age-related macular degeneration // *Ophthalmic. Genet.*– 2015.– V.36, No.2/.– P.: 149-55.
117. Lu Z., Cao Y., Wang Y., Zhang Q., Zhang X., Wang S., Li Y., Xie H., Jiao B., Zhang J. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-1, 3, and 9 promoters and susceptibility to adult astrocytoma in northern China // *J. Neurooncol.*– 2007.– V.85, No.1.– P.: 65-73.
118. Lumbiganon P., Ruggao S., Phandhu-fung S., Laopaiboon M., Vudhikamraksa N., Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case–control study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*– 1996.– V.103.– P.: 909-914.
119. Luoto R., Kaprio J., Rutanen E.M., Taipale P., Perola M., Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids–the Finnish Twin Cohort study // *Maturitas.*– 2000.– V.37.– P.: 15-26.

120. Makinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E., Li Y., Lehtonen H.J., Gentile M., Yan J., Enge M., Taipale M. et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas // *Science*.–2011.–V.334.– P.: 252-255.
121. Malik M., Norian J., McCarthy-Keith D., Britten J., Catherino W.H. Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women // *Semin. Reprod. Med.*– 2010.– V.28, No.3.– P.: 169-179.
122. Mangrulkar R.S., Ono M., Ishikawa M., Takashima S., Klagsbrun M., Nowak R.A. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium // *Biol. Reprod.*– 1995.– V. 53.– P. 636-646.
123. Manicone A.M., McGuire J.K. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation // *Semin. Cell. Dev. Biol.*– 2008.– V.19.– P.: 34-41.
124. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., Barbieri R.L., et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata // *Fertil. Steril.*– 1998.– V.70.– P.: 432-439.
125. Marson B.P., Lacchini R., Belo V., Mattos S.G., da Costa B.P., Poli-de-Figueiredo C.E., Tanus-Santos J.E. Functional matrix metalloproteinase (MMP)-9 genetic variants modify the effects of hemodialysis on circulating MMP-9 levels // *Clin. Chim. Acta.*– 2012.– V.414.– P.: 46-51.
126. Martins-Oliveira A., Gonçalves F.M., Speciali J.G., Fontana V., Izidoro-Toledo T.C., Belo V.A., Dach F., Tanus-Santos J.E. Specific matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) haplotype affect the circulating MMP-9 levels in women with migraine // *J. Neuroimmunol.*– 2012.– V.252, No.1-2.– P.: 89-94.
127. Maskos K., Bode W. Structural basis of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases // *Mol. Biotechnol.*– 2003.– V.25, No.3.– P.: 241-266.

128. Mazzotti D.R., Singulane C.C., Ota V.K., Rodrigues T.P., Furuya T.K., de Souza F.J., Cordeiro B.G., de Oliveira Amaral C.M., Chen E.S., Jacomini A., de Arruda Cardoso Smith M., Borsatto-Galera B. Association of APOE, GCPII and MMP9 polymorphisms with common diseases and lipid levels in an older adult/elderly cohort // *Gene.*– 2014.– V.535, No.2.– P.: 370-375.
129. Mehine M., Mäkinen N., Heinonen H.R., Aaltonen L.A., Vahteristo P. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing // *Fertil. Steril.*–2014.– V.102, No.3.–P.: 621-629.
130. Mitsiades N., Yu W.H., Poulaki V., Tsokos M., Stamenkovic I. Matrix metalloproteinase-7-mediated cleavage of Fas ligand protects tumor cells from chemotherapeutic drug cytotoxicity – *Cancer Res.* – 2001.– V.61.– P.: 577-581.
131. Moravek M.B., Yin P., Ono M., Coon J.S., Dyson M.T., Navarro A., Marsh E.E., Chakravarti D., Kim J.J., Wei J.J. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications // *Hum. Reprod. Update.*– 2015.– V.21.– P.: 1-12.
132. Morosova E.B., Chukhlovin A.B., Kulagina N.V., Kipich N.V., Totolian A.A. Functional gene polymorphism of matrix metalloproteinase-1 is associated with benign hyperplasia of myo- and endometrium in the Russian population // *Genet. Test Mol. Biomarkers.*– 2012.– V.16, No.9.– P.: 1032-1037.
133. Morris D.R., Biros E., Cronin O., Kuivaniemi H., Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis // *Heart.*– 2014.– V.100, No.4.– P.: 295-302.
134. Mossböck G., Weger M., Faschinger C., Zimmermann C., Schmut O., Renner W., El-Shabrawi Y. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas // *Mol. Vis.*– 2010.– V.16.– P.: 1764-1770.
135. Murray C.J., Ortblad K.F., Guinovart C. at al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during

- 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*.– 2014.– V.384, No. 9947.– P. 1005-1070.
136. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // *Cardiovasc. Res.*– 2006.– V.69, No.3.–P.: 562-573.
137. Nagata C., Nakamura K., Oba S., Hayashi M., Takeda N., Yasuda K. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women // *Br. J. Nutr.*– 2009. – V.101, No.10.– P.: 1427-1431.
138. NCBI Gene // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4318>
139. NCBI SNP // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=mmp1+homo+sapiens>]
140. NCBI SNP // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=MMP9+Homo+sapiens>
141. NCBI SNP // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799750
142. NCBI SNP // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=3918242
143. Nie S.W., Wang X.F., Tang Z.C. Correlations between MMP-2/MMP-9 promoter polymorphisms and ischemic stroke // *Int. J. Clin. Exp. Med.*– 2014.– V.7, No.2.– P.: 400-404.
144. Nilbert M., Heim S. Uterine Leiomyoma Cytogenetics // *Genes Chromosomes Cancer.*– 1990.– V.2.– P.: 3-13.
145. Nischwitz S., Wolf C., Andlauer T.F., Czamara D., Zettl U.K., Rieckmann P., Buck D., Ising M., Bettecken T., Mueller-Myhsok B., Weber F. MS susceptibility is not affected by single nucleotide polymorphisms in the MMP9 gene // *J. Neuroimmunol.*– 2015.– V.279.– P.: 46-49.
146. Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and meta-analysis // *Heart.*– 2012.– V.98, No.20.– P.: 1483-1491.
147. Nojiri T., Morita H., Imai Y., Maemura K., Ohno M., Ogasawara K., Aizawa T., Saito A., Hayashi D., Hirata Y., et al. Genetic variations of matrix

- metalloproteinase-1 and -3 promoter regions and their associations with susceptibility to myocardial infarction in Japanese // *Int. J. Cardiol.*– 2003.– V.92, No.2-3.– P.: 181-186.
148. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaeco.l*– 2008.– V.22, No.4.– P. 571-588.
149. Othman E.E., Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*– 2008.– V.22, No.4.– P.: 589-601.
150. Pakiz M., Potocnik U., But I. Solitary and multiple uterine leiomyomas among Caucasian women: two different disorders?– *Fertil. Steril.*– 2010.– V.94.– P.: 2291-2295.
151. Parazzini F. Risk factors for clinically diagnosed uterine fibroids in women around menopause // *Maturitas.*– 2006.– V.55, No.2.– P. 174-179.
152. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E., Cecchetti G., Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study // *Obstet. Gynecol.*– 1988.– V.72.– P.: 853-857.
153. Parazzini F., Negri E., La Vecchia C., Fedele L., Rabaiotti M., Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids // *Obstet. Gynecol.*– 1992.– V.79.– P.: 430-433.
154. Parazzini F., Negri E., La Vecchia C., Rabaiotti M., Luchini L., Villa A., et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study // *J. Reprod. Med.*– 1996b.– V.41.– P.: 316-320.
155. Perunovic N., Rakic M., Jankovic S., Aleksic Z., Struillou X., Cakic S., Puletic M., Lekovic V., Milasin J. MMP-9 -1562 C>T (rs3918242) promoter polymorphism as a susceptibility factor for multiple gingival recessions // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*– 2015.– V.35, No.2.– P.: 263-269.
156. Pietrowski D., Thewes R., Sator M., Denschlag D., Keck C., Tempfer C. Uterine leiomyoma is associated with a polymorphism in the interleukin 1-beta gene // *Am. J. Reprod. Immunol.*– 2009.– V.62.– P.: 112-117.

157. Planello A.C., Campos M.I., Meloto C.B., Secolin R., Rizatti-Barbosa C.M., Line S.R., de Souza A.P. Association of matrix metalloproteinase gene polymorphism with temporomandibular joint degeneration // *Eur. J. Oral. Sci.*– 2011.– V.119, No.1.– P.: 1-6.
158. Polatti F., Viazzo F., Colleoni R., Nappi R.E. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT // *Maturitas.*– 2000.– V.37.– P.: 27-32.
159. Posthumus M., Collins M., van der Merwe L., O'Cuinneagain D., van der Merwe W., Ribbans W.J., Schwellnus M.P., Raleigh S.M. Matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q22 and the risk of anterior cruciate ligament (ACL) rupture // *Scand. J. Med. Sci. Sports.*– 2012.– V.22, No.4.– P.: 523-533.
160. Primary Care of Adolescent Girls. Ed. by Coupey S. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2000.
161. Przybyłowska K., Kluczna A., Zadrozny M., Krawczyk T., Kulig A., Rykala J., Kolacinska A., Morawiec Z., Drzewoski J., Blasiak J. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.*– 2006.– V.95, No.1.– P.: 65-72.
162. Przybyłowska K., Zielinska J., Zadrozny M., Krawczyk T., Kulig A., Wozniak P., Rykala J., Kolacinska A., Morawiec Z., Drzewoski J., et al. An association between the matrix metalloproteinase 1 promoter gene polymorphism and lymphnode metastasis in breast cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.*– 2004.– V.23, No.1.– P.: 121-125.
163. Qintao C., Yan L., Changhong D., Xiaoliang G., Xiaochen L. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population // *Genet. Test Mol. Biomarkers.*– 2014.– V.18, No.12.– P.: 826-831.
164. Rahimi Z., Yari K., Rahimi Z. Matrix metalloproteinase-9 -1562T allele and its combination with MMP-2 -735 C allele are risk factors for breast cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.*– 2015.– V.16, No.3.– P.: 1175-1179.

165. Ramos-DeSimone N., Hahn-Dantona E., Siple J., Nagase H., French D.L., Quigley J.P. Activation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) via a converging plasmin/stromelysin-1 cascade enhances tumor cell invasion // *J. Biol. Chem.*– 1999.– V.274, No.19.– P.: 13066-13076.
166. Ratech H., Stewart M.E. Uterine leiomyomas, serum cholesterol, and oral contraceptives. A preliminary study of epidemiologic differences in Los Angeles, California and Albany, New York // *Diagn. Gynecol. Obstet.*– 1982.– V.4.– P.: 21-24.
167. Reed W.B., Walker R., Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata // *Acta Derm. Venereol.*– 1973.– V.53.– P.: 409-416.
168. Rein M.S., Nowak R.A. Biology of uterine myomas and myometrium *in vitro* // *Semin. Reprod. Endocrinol.*– 1992.– V.10.– P.: 310-319.
169. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review // *Leuk. Res.*– 2009.– V.33.– P.: 638-644.
170. Ricketts C., Zeegers M.P., Lubinski J., Maher E.R. Analysis of germline variants in CDH1, IGFBP3, MMP1, MMP3, STK15 and VEGF in familial and sporadic renal cell carcinoma // *PLoS One.*– 2009.– V.4, No.6.– P.: e6037.
171. Rodríguez-Lopez J., Perez-Pampin E., Gomez-Reino J.J., Gonzalez A. Regulatory polymorphisms in extracellular matrix protease genes and susceptibility to rheumatoid arthritis: a case-control study // *Arthritis Res. Ther.*– 2006.– V.8, No.1.– P.: R1.
172. Rodríguez-Pla A., Beaty T.H., Savino P.J., Eagle R.C. Jr., Seo P., Soloski M.J. Association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism of matrix metalloproteinase 9 with giant cell arteritis // *Arthritis Rheum.*– 2008.– V.58, No.6.– P.: 1849-1853.
173. Romieu I., Walker A.M., Jick S. Determinants of uterine fibroids // *Post. Market Surveill.*– 1991.– V.5.– P.: 119-133.

174. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., Bull D., Yeates D., Casagrande J.T. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*.– 1986.– V.293.– P.: 359-362.
175. Rutkowski J.M., Davis K.E., Scherer P.E. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue // *FEBS J.*– 2009.– V.276.– P.: 5738-5746.
176. Rutter J.L. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription / J.L. Rutter, T.I. Mitchell, G. Buttice [et al.] // *Cancer Res.* – 1998. – Vol.58. – P. 5321–5325.
177. Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha T. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age // *Biochem. Genet.*– 2013.– V.51, No. 3-4.– P.: 230-242.
178. Samadi A.R., Lee N.C., Flanders W.D., Boring J.R., Parris E.B. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study // *Am. J. Public Health.*– 1996.– V.86.– P.: 858-862.
179. Schwartz S.M., Marshall L.M., Baird D.D. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata // *Environ. Health Perspect.*–2000.– V.108, Suppl. 5– P. 821-827.
180. Schwartz S.M., Voigt L., Tickman E., Yarbrow P., Daling J., Scholes D. Familial aggregation of uterine leiomyomata // *Am. J. Epidemiol.*– 2000b.– V.151.– P.: S10.
181. Singh K., Agrawal N.K., Gupta S.K., Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers // *Int. J. Low Extrem. Wounds.*– 2013.– V.12, No.3.– P.: 199-204.
182. Singh K., Nair R.R., Khanna A. Functional SNP -1562C/T in the promoter region of MMP9 and recurrent early pregnancy loss // *Reprod. Biomed. Online.*– 2012.– V.24, No.1.– P.: 61-65.

183. Skarmoutsou E., D'Amico F., Marchini M., Stivala F., Malaponte G., Scorza R., Mazzarino M.C. Analysis of matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism -1562 C/T in patients suffering from systemic sclerosis with and without ulcers // *Int. J. Mol. Med.*– 2011 .– V.27, No.6.– P.: 873-877.
184. Sri Manjari K., Nallari P., Balakrishna N., Vidyasagar A., Prabhakar B., Jyothy A., Venkateshwari A. Influence of matrix metalloproteinase-1 gene - 1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis // *Biochem. Genet.*– 2013.– V.51, No.7-8.– P.: 644-654.
185. Su L., Zhou W., Asomaning K., Lin X., Wain J.C., Lynch T.J., Liu G., Christiani D.C. Genotypes and haplotypes of matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 genes and the risk of lung cancer // *Carcinogenesis.*– 2006.– V.27, No.5.– P.: 1024-1029.
186. Sugimoto M., Yoshida S., Kennedy S., Deguchi M., Ohara N., Maruo T. Matrix metalloproteinase-1 and -9 promoter polymorphisms and endometrial carcinoma risk in a Japanese population // *J. Soc. Gynecol. Investig.*– 2006.– V.13, No.7.– P.: 523-529.
187. Takeda T., Sakata M., Isobe A., et al. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study // *Gynecol. Obstet. Invest.*–2008.–V.66, No.1.– P.: 14-17.
188. Takemura N., Yoshida S., Kennedy S., Deguchi M., Ohara N., Maruo T. Matrix metalloproteinase-1 and -9 promoter polymorphisms are not associated with an increased risk of uterine leiomyomas in a Japanese population // *J. Soc. Gynecol. Investig.*– 2006.– V.13, No.3.– P.: 232-236.
189. Terry K.L., De Vivo I., Hankinson S.E., Spiegelman D., Wise L.A., Missmer S.A. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma // *Epidemiology.*–2007– V.18, No.6.– P: 758-763.
190. Thyresson H.N., Su W.P. Familial cutaneous leiomyomatosis // *J. Am. Acad. Dermatol.*– 1981.– V.4.– P.: 430-434.

191. Tomlinson I.P., Alam N.A., Rowan A.J., Barclay E., Jaeger E.E., Kelsell D., et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer // *Nat. Genet.*– 2002.– V.30.– P.: 406-410.
192. Townsend D.E., Sparkes R.S., Baluda M.C., McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 1970.– V.107.– P.: 1168-1173.
193. Treloar S.A., Martin N.G., Dennerstein L., Raphael B., Heath A.C. Pathways to hysterectomy: insights from longitudinal twin research // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 1992.– V.167.– P.: 82-88.
194. Tsigkou A., Reis F.M., Ciarmela P., Lee M.H., Jiang B., Tosti C., Shen F.R., Shi Z., Chen Y.G., Petraglia F. Expression Levels of Myostatin and matrix metalloproteinase 14 mRNAs in uterine leiomyoma are correlated with dysmenorrhea // *Reprod. Sci.*– 2015.– V.22, No.12.– P.: 1597-1602.
195. Tsironi E.E., Pefkianaki M., Tsezou A., Kotoula M.G., Dardiotis E., Almpanidou P., Papathanasiou A.A., Rodopoulou P., Chatzoulis D.Z., Hadjigeorgiou G.M. Evaluation of MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma // *Mol. Vis.*– 2009.– V.15.– P.: 2890-2895.
196. Tsujino T., Ohara N., Yoshida S., Kennedy S., Takemura N., Deguchi M., Maruo T. The CYP17 MspA1 polymorphism is not associated with an increased risk of uterine leiomyomas in a Japanese population // *Gynecol. Endocrinol.*– 2006.–V.22.– P.: 87-91.
197. UniProt // <http://www.uniprot.org/uniprot/P03956>
198. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I., Rudd P.M., Dwek R.A., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*– 2002.– V.37, No.6.- P. 375-536.

199. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation // *J. Leukoc. Biol.*– 2007.– V.82, No.6.– P.: 1375-1381.
200. Varghese B.V., Koohestani F., McWilliams M., Colvin A., Gunewardena S., Kinsey W.H., Nowak R.A., Nothnick W.B., Chennathukuzhi V.M. Loss of the repressor REST in uterine fibroids promotes aberrant G protein-coupled receptor 10 expression and activates mammalian target of rapamycin pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2013.– V.110.– P.: 2187-2192.
201. Verma R.P., Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs // *Bioorg. Med. Chem.*– 2007.– V.15, No.6.– P.: 2223–2268.
202. Verma S., Kesh K., Gupta A., Swarnakar S. An overview of matrix metalloproteinase 9 polymorphism and gastric cancer risk // *Asian Pac. J. Cancer Prev.*– 2015.– V.16, No.17.– P.: 7393-7400.
203. Vieira L.C., Gomes M.T., Castro R.A., de Souza N.C., da Silva I.D., Baracat E.C., Giraó M.J. Association of the CYP17 gene polymorphism with risk for uterine leiomyoma in Brazilian women // *Gynecol. Endocrinol.*– 2008.– V.24.– P.: 373-377.
204. Vierkötter A., Schikowski T., Sugiri D., Matsui M.S., Krämer U., Krutmann J. MMP-1 and -3 promoter variants are indicative of a common susceptibility for skin and lung aging: results from a cohort of elderly women (SALIA) // *J. Invest. Dermatol.*– 2015.– V.135, No.5.– P.: 1268-1274.
205. Vikhlyaeva E.M., Khodzhaeva Z.S., Fantschenko N.D. Familial predisposition to uterine leiomyomas // *Int. J. Gynecol. Obstet.*– 1995.– V.51.– P.: 127-131.
206. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.*– 2003.– V.92, No.8.– P.: 827-839.
207. Wallace A.M., Sandford A. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases: functional importance in the development of chronic

- obstructive pulmonary disease? // *J. Am. J. Pharmacogenomics.*– 2002.– V.2, No.3.– P.: 167-175.
208. Wang L.F., Chien C.Y., Chiang F.Y., Chai C.Y., Tai C.F. Expression of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Kaohsiung J. Med. Sci.*– 2013.– V.29, No.1.– P.: 26-31.
209. Wang Y., Su Y., Xu Y., Pan S.H., Liu G.D. Genetic polymorphism C-1562T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2010.– V.391, No.1.– P.: 113-117.
210. Wang J., Xu D., Wu X., Zhou C., Wang H., Guo Y., Cao K. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis // *Heart.*– 2011.– V.97, No.19.– P.: 1542-1546.
211. Wang L.F., Chien C.Y., Tai C.F., Kuo W.R., Hsi E., Juo S.H. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis // *BMC Med. Genet.*– 2010.– V.11.– P.: 85.
212. Wang L.E., Huang Y.J., Yin M., Gershenwald J.E., Prieto V.G., Lee J.E., Duvic M., Grimm E.A., Wei Q. Promoter polymorphisms in matrix metalloproteinase 1 and risk of cutaneous melanoma // *Eur. J. Cancer.*– 2011.– V.47, No.1.– P.: 107-115.
213. Wang L., Kong B. Analysis of the Association of Matrix Metalloproteinase-1 Gene Promoter (rs1799750) Polymorphism and Risk of Ovarian Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.*– 2015.– V.25, No.6.– P.: 961-967.
214. Wang L., Ma Y.T., Xie X., Yang Y.N., Fu Z.Y., Li X.M., Liu F., Huang Y., Ma X., Chen B.D., et al. Interaction between MMP-9 gene polymorphisms and smoking in relation to myocardial infarction in a Uighur population // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*– 2012.– V.18, No.1.– P.: 72-78.
215. Wang T., Zhang X., Obijuru L. et al. A micro DNA signature associated with race tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyoma // *Genes Chromosomes Cancer.*– 2007.– V.46.– P.: 336-347.

216. Wei J-J., Chiriboga L., Arslan A. et al. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyoma // *Hum. Reprod.*– 2006.– V.21.– P.: 57-67.
217. Wieczorek E., Reszka E., Jablonowski Z., Jablonska E., Krol M.B., Grzegorzczak A., Gromadzinska J., Sosnowski M., Wasowicz W. Genetic polymorphisms in matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MPs (TIMPs), and bladder cancer susceptibility // *BJU Int.*– 2013.– V.112, No.8.– P.: 1207-1214.
218. Wildemeersch D. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel «frameless» intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2002.– V.102.– P. 74-79.
219. Winkler V.D.H., Hoffmann W. Regarding the question of inheritance of uterine myoma // *Deutsche-Medizinische Wochenschrift.*– 1938.– V.68.– P.: 235-257.
220. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause // *Clin. Obstet. Gynecol.*– 2016.– V.59, No.1.– P. 2-24.
221. Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L., et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study // *Am. J. Epidemiol.*– 2004.– V.159, No.2.– P.: 113-123.
222. Wise L.A., Palmer J.R., Spiegelman D., et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women // *Epidemiology.*– 2005.– V.16, No.3.– P.: 346-354.
223. Wolańska M., Sobolewski K., Bańkowski E., Jaworski S. Matrix metalloproteinases of human leiomyoma in various stages of tumor growth // *Gynecol. Obstet. Invest.*– 2004.– V.58, No.1.– P.: 14-8.
224. Woo M., Park K., Nam J., Kim J.C. Clinical implications of matrix metalloproteinase-1, -3, -7, -9, -12, and plasminogen activator inhibitor-1

- gene polymorphisms in colorectal cancer // *J. Gastroenterol. Hepatol.*– 2007.– V.22, No.7.– P.: 1064-1070.
225. Wu H.D., Bai X., Chen D.M., Cao H.Y., Qin L. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study // *Genet. Test Mol. Biomarkers.*– 2013.– V.17, No.9.– P.: 707-712.
226. Wu P., Hua Y., Tan S., Li M., Shu Y., Fang G. Interactions of central obesity with rs3918242 on risk of non-alcoholic fat liver disease: a preliminary case-control study // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*– 2015.– V.8, No.4. P.: 4165-4170.
227. Xie B., Zhang Z., Wang H., Chen Z., Wang Y., Liang H., Yang G., Yang X., Zhang H. Genetic polymorphisms in MMP 2, 3, 7, and 9 genes and the susceptibility and clinical outcome of cervical cancer in a Chinese Han population // *Tumour Biol.*– 2015.– Nov 2. [Epub ahead of print]
228. Yadav S.S., Mandal R.K., Singh M.K., Verma A., Dwivedi P., Sethi R., Usman K., Khattri S. High serum level of matrix metalloproteinase 9 and promoter polymorphism - 1562 C:T as a new risk factor for metabolic syndrome // *DNA Cell. Biol.*– 2014.– V.33, No.11.– P.: 816-822.
229. Yang W., Lu J., Yang L., Zhang J. Association of matrix metalloproteinase-9 gene -1562C/T polymorphism with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis article // *Iran. J. Public Health.*– 2015.– V.44, No.11.– P.: 1445-1452.
230. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases // *Matrix. Biol.*– 2000.– V.19, No.7.– P.: 623-629.
231. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // *Cardiovasc. Res.*– 2006.– V.69, No.3.– P.: 636-645.
232. Yu Q., Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis // *Genes. Dev.*– 2000.– V.14.– P.: 163-176.

233. Zeng W.R., Scherer S.W., Koutsilieris M. et al. Loss of heterozygosity and reduced expression of the CUTL1 gene in uterine leiomyomas // *Oncogene.*– 1997.– V.14.– P.: 2355-2365.
234. Zhang B., Dhillon S., Geary I., Howell W.M., Iannotti F., Day I.N., Ye S. Polymorphisms in matrix metalloproteinase-1, -3, -9, and -12 genes in relation to subarachnoid hemorrhage // *Stroke.*– 2001.– V.32, No.9.– P.: 2198-2202.
235. Zhang L.F., Mi Y.Y., Cao Q., Wang W., Qin C., Wei J.F., Zhou Y.J., Li Y.F., Tang M., Liu W.M., Zhang W., Zou J.G. Update analysis of studies on the MMP-9 -1562 C>T polymorphism and cancer risk // *Mol. Biol. Rep.*– 2012.– V.39, No.4.– P.: 3435-3441.
236. Zhang X., Jin G., Li J., Zhang L. Association between four MMP-9 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis // *Med. Sci. Monit.*– 2015.– V.21.– P.: 1115-1123.
237. Zheng Y., Wang C., Ding J., Jiao S., Si F., Qu L., Bao H. The expression of MMP-2, -9 in the uterine leiomyoma and its significance in prognosis // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.*– 2011.– V.25, No.22.– P.: 1037-1039.
238. Zhou P., Du L.F., Lv G.Q., Yu X.M., Gu Y.L., Li J.P., Zhang C. Current evidence on the relationship between four polymorphisms in the matrix metalloproteinases (MMP) gene and breast cancer risk: a meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.*– 2011.– V.127, No.3.– P.: 813-818.