

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ММР 9 В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ



Курбаниязова Мадина Зафаржановна¹, Аскарлова Зебо Зафаржановна²,
Курбаниязова Феруза Зафаржоновна²

1 - Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Республика Узбекистан, г. Ургенч;

2 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

АНОМАЛ БАЧАДОНДАН ҚОН КЕТИШИ БЎЛГАН ПЕРИМЕНОПАУЗА ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРДА КАСАЛЛИКНИ КЕЛИБ ЧИҚИШИ ВА РИВОЖЛАНИШИДА ММР9 ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ

Курбаниязова Мадина Зафаржановна¹, Аскарлова Зебо Зафаржановна²,
Курбаниязова Феруза Зафаржоновна²

1 – Тошкент тиббиёт академияси Ургенч филиали, Ўзбекистон Республикаси, Ургенч ш.;

2 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

THE SIGNIFICANCE OF POLYMORPHISM OF THE MMP 9 GENE IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN WOMEN DURING PERIMENOPAUSE

Kurbaniyazova Madina Zafarjanovna¹, Askarova Zebo Zafarjanovna², Kurbaniyazova Feruza Zafarjonovna²

1 - Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Urgench;

2 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: dr_madina@inbox.ru

Резюме. Перименопауза даврида бачадондан аномал қон кетиши сабаблари турли хил бўлиши мумкин. Аниқланган маълумотларга кўра rs17576 ММР9 (Gln279Arg) генининг полиморфизмидаги Arg аллель ва Arg/Arg генотиби перименопауза давридаги аёлларда аномал қон кетишига олиб келувчи мойиллик омилларидан бири деб ҳисобласа бўлади.

Калит сўзлар: аномал бачадондан қон кетиши, перименопауза, матриксли металлопротеаза.

Abstract. Problems of abnormal uterine bleeding in perimenopause is studied in various aspects: etiology, pathogenesis, diagnostics, prevention, treatment. The obtained data indicate the presence of statistically significant differences in the frequency distribution of the Arg allele and the mutant Arg/Arg genotype of the MMP9 gene rs17576 polymorphism (Gln279Arg) between the main group of patients and the control group, which in turn allows us to determine this allele and genotype as genetic factors predisposing to an increased risk of AUB in perimenopausal women.

Keywords: abnormal uterine bleeding, matrix metalloprotease.

Известно, что аномальные маточные кровотечения являются широко распространенной и довольно изнуряющим состоянием женщин.

Причинные факторы развития АМК множественны и разнообразны, но при этом механизмы их развития, в частности связь с молекулярно-генетическими факторами остается до конца не изученной. Комплексный подход в изучении данной проблемы даст возможность раскрытию и пониманию новых сторон механизмов развития АМК, что будет способствовать индивидуализированному подходу в ведении больных, повышению эффективности лечения и улучшению качества их жизни без применения потенциально сложных оперативных вмешательств [1,5].

Как известно, в настоящее время важным направлением современных исследований в области профилактической медицины является определение риска развития патологии на основе поиска значимых молекулярно-генетических предикторов. С учетом того, что в определенной предрасположенности к АМК, их рецидивам и развитию неоплазий важная роль отводится участию ряда генетических полиморфизмов [11,12].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) представляют собой группу родственных по структуре цинк-зависимых эндопептидаз, играющих ключевую роль в процессах тканевого ремоделирования [4,6].

Известно, что эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза, и их экспрессия активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. Среди семейства ММР, насчитывающего, по меньшей мере, 26 белков, различают коллагеназы, желатиназы, стромелизины и ММР мембранного типа (МТ-ММР). В физиологических условиях эти белки осуществляют деградацию базальных мембран и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, играющего динамическую роль в метаболических процессах, влияющих на клеточную пролиферацию, дифференцировку, миграцию, апоптоз и ангиогенез, а также депонирующего биологически активные факторы роста [9, 10].

Специфический профиль экспрессии ММР9 в различные фазы менструального цикла указывает на их активное участие в процессах ангиогенеза, роста и деградации ткани эндометрия, а также в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса [8,9].

Целью нашего исследования явилось изучение значения полиморфизма гена ММР9 в развитии и в течение аномальных маточных кровотечений в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы исследования: Нами обследовано 90 пациенток с АМК, которые распределены по двум группам: I группа – пациентки с АМК, n=55 и II группа – пациентки с рецидивами АМК, n=35. Выборочная группа включила 95 условно-здоровых женщин-доноров, которая составила контрольную группу.

Возраст женщин варьировал от 43 до 51 года, в среднем $46,9 \pm 1,6$ года. Согласно общепринятым стандартам, всем пациенткам проводилось клинико-анамнестическое обследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование, гистероскопия и гистологическое исследование эндометрия. Также изучены сравнительные результаты исследования особенностей распределения доли аллелей и генотипов полиморфизма гена rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) в группах условно-здоровых доноров и пациенток с АМК.

Анализ на соответствие ожидаемой (H_{exp}) и наблюдаемой (H_{obs}) частот распределения генотипических вариантов полиморфизма rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) показал соответствие равновесию Харди-Вайнберга ($P_{ХВ}, p > 0,05$). В частности, у пациенток с АМК ожидаемые (H_{exp}) и наблюдаемые (H_{obs}) частоты генотипов Gln/Gln, Gln/Arg и Arg/Arg полиморфизма rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) составили 0,296 и 0,2 ($\chi^2=0,004$); 0,497 и 0,46 ($\chi^2=0,01$); 0,208 и 0,211 ($\chi^2=0,01$), соответственно при недостоверной разнице результатов ($p=0,89$).

В группе контроля ожидаемые (H_{exp}) и наблюдаемые (H_{obs}) частоты генотипов Gln/Gln,

Gln/Arg и Arg/Arg полиморфизма rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) соответствовали значениям 0,47 и 0,46 ($\chi^2=0,01$); 0,43 и 0,44 ($\chi^2=0,02$); 0,1 и 0,09 ($\chi^2=0,02$), соответственно, также с недостоверным различием полученных результатов ($p=0,82$).

Индекс гетерозиготности по наблюдаемым (H_{obs}) и ожидаемым (H_{exp}) показателям в основной группе больных с АМК по полиморфизму rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) соответствовали значениям 0,49 и 0,50 (D составил 0,02) против 0,44 и 0,43 в контроле (D составил -0,02).

В I и II группах пациенток с АМК анализ ожидаемых (H_{exp}) и наблюдаемых (H_{obs}) частот генотипов Gln/Gln, Gln/Arg и Arg/Arg полиморфизма rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) показал следующее:

- в I группе они имели значения 0,37 и 0,42 ($\chi^2=0,33$); 0,48 и 0,38 ($\chi^2=1,03$); 0,15 и 0,20 ($\chi^2=0,80$) с недостоверным различием ($p=0,14$);

- во группе II H_{exp} и H_{obs} частоты исследованных генотипов соответствовали значениям 0,20 и 0,11 ($\chi^2=1,2$); 0,49 и 0,66 ($\chi^2=1,9$); 0,31 и 0,23 ($\chi^2=0,76$) с различием равным $p=0,05$.

Индекс гетерозиготности по наблюдаемым (H_{obs}) и ожидаемым (H_{exp}) показателям в I группе по полиморфизму rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) соответствовал 0,38 и 0,48 против 0,44 и 0,43 в группе контроля, при этом отклонение гетерозиготности D составило 0,26 и -0,02, соответственно изученным группам. В то же время, во II группе эти показатели составили 0,66 и 0,49 (D=-0,26) против 0,44 и 0,43 (D=-0,02) в контроле.

Между I и II группами данные показатели составили 0,38 и 0,48 против 0,66 и 0,49 с отклонением гетерозиготности (D) равным 0,26 и -0,26, соответственно.

С учетом отсутствия отклонений от равновесия Харди-Вайнберга при анализе ожидаемой (H_{exp}) и наблюдаемой (H_{obs}) частот распределения генотипических вариантов полиморфизма rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg) в изученных группах, мы провели изучение особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs17576 гена ММР9 (Gln279Arg). В группе контроля доля встречаемости аллеля Gln оказалась равной 68,4% (n=130), а аллеля Arg 31,6% (n=60). В то же время, доля гомозиготного генотипа Gln/Gln составила 46,3% (n=44), гетерозиготного генотипа (Gln/Arg) - 44,2% (n=42). При этом, следует отметить, что, как и в отношении изученного полиморфизма rs1042522 гена TP53-72 (Arg72Pro) в данном случае также определялось наличие мутантного гомозиготного генотипа (Arg/Arg) который регистрировался у 9,5% (n=9) лиц (табл.1.).

Таблица 1. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg)

Группы	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Gln		Arg		Gln/Gln		Gln/Arg		Arg/Arg	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа	90	98	54,4	82	45,6	27	30,0	44	48,9	19	21,1
I - группа	55	67	60,9	43	39,1	23	41,8	21	38,2	11	20
II - группа	35	31	44,3	39	55,7	4	11,4	23	65,7	8	22,9
Контрольная группа	95	130	68,4	60	31,6	44	46,3	42	44,2	9	9,5

Таблица 2. Анализ различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg)

Аллели и генотипы	II группа, n=35		Контроль, n=95		χ^2	P	OR	95% CI
	n	%	n	%				
Gln	31	44,3	130	68,4	12,64	0,0004	2,7	1,5-4,8
Arg	39	55,7	60	31,6				
Gln/Gln	4	11,4	44	46,3	13,37	0,0003	0,1	0,05-0,5
Gln/Arg	23	65,7	42	44,2	4,73	0,03	2,4	1,1-5,4
Arg/Arg	8	22,9	9	9,5	4,03	0,04	2,8	1,0-8,1

Некоторые различия в отношении распределения частот аллелей и генотипов определялись во II группе пациенток рецидивами АМК: аллель Gln регистрировалась в 44,3%(n=31), а аллель Arg в 55,7%(n=39) случаях. Доля носительства гомозиготного Gln/Gln генотипа составила 11,4% (n=4), гетерозиготного генотипа Gln/Arg 65,7% (n=23), а гомозиготного генотипа Arg/Arg 22,9% (n=8) случая.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в распределении частот аллеля Arg и мутантного генотипа Arg/Arg полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) между основной группой пациенток и без указания на нарушение менструальной функции, что в свою очередь, позволяет определить данный аллель и генотип в качестве генетических факторов, предрасполагающих повышению риска развития АМК у женщин в перименопаузе (табл. 2).

Сравнительный анализ, проведенный между I и II группами пациенток с АМК, позволил установить отсутствие статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов частота аллеля Arg ($\chi^2=4,77$; p=0,03; OR=0,5; 95% CI: 0,3-0,9), частоты Gln/Arg ($\chi^2=6,49$; p=0,01; OR=0,3; 95% CI: 0,1-0,8) и Arg/Arg ($\chi^2=0,1$; p=0,7; OR=0,8; 95% CI: 0,3-2,4).

Вместе с тем, значимые различия между группами I и II зарегистрированы в отношении доли носительства генотипа Gln/Gln, который в

5,6 раз чаще встречался у пациенток с АМК в I группе ($\chi^2=9,41$; p=0,002; OR=5,6; 95% CI: 1,7-18,0).

Таким образом, в результатах распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) установлены статистически значимые различия в сравнении со значениями у условно-здоровых доноров. В частности, в основной группе пациенток с АМК установлены увеличение частоты аллеля Arg почти в два раза и гомозиготного генотипа Arg/Arg в 2,6 раз за счет их уровней в группе II пациенток с рецидивирующими АМК. Эти факты доказывают роль аллеля Arg и гомозиготного генотипа Arg/Arg полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) в риске развития АМК у женщин в перименопаузе.

Литература:

1. Думановская М. Р. Клиническое значение экспрессии молекулярно генетических маркеров опухолевого роста при гиперплазии эндометрия и оптимизация гормонотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / – М., 2015. – 24с.
2. Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения в перименопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога 5, 2018 с. 92-99.
3. Киселев В.И.1, Муйжнек Е.Л.2, Ашрафян Л.А.1, Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF и реальность. // Акушер-

- ство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 18–26.
4. Клишо Е.В. Кондакова И. В. Чойнзонов Е. Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 63-70.
5. Нажмутдинова Д. К., Юлдашева Д. Ю. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при гиперплазии эндометрия сочетанной с патологией шейки матки // Вест. Ташкентской мед. академии. — Ташкент, 2014.- №4. — С. 86-89.
6. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д., Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л., Тихонова Н.Ю. // Актуальные вопросы гинекологии. Учебно-методическое пособие. Ульяновск - 2019. 266 с.
7. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология 2018, №4.
8. Graesslin O., Cortez A., Fauvet R., Lorenzato M., Birembaut P., Darai E. Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical- pathological correlation study // Ann Ocol. - 2006. - Vol.17. - P.637-645
9. Zhang H. et al. Role of Matrix Metalloproteinases and Therapeutic Benefits of Their Inhibition in Spinal Cord Injury // Neuro-therapeutics. — 2011. — Vol. 8. — P. 206-220.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MMP 9 В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

Курбаниязова М.З., Аскарова З.З., Курбаниязова Ф.З.

Резюме. Нами обследовано 90 пациенток с АМК, которые распределены по двум группам: I группа – пациентки с АМК, n=55 и II группа – пациентки с рецидивами АМК, n=35. Выборочная группа включила 95 условно-здоровых женщин-доноров, которая составила контрольную группу. Изучены сравнительные результаты исследования особенностей распределения доли аллелей и генотипов полиморфизма гена rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) в группах условно-здоровых доноров и пациенток с АМК. Полученные данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в распределении частот аллеля Arg и мутантного генотипа Arg/Arg полиморфизма rs17576 гена MMP9 (Gln279Arg) между основной группой пациенток и контрольной группой, что в свою очередь, позволяет определить данный аллель и генотип в качестве генетических факторов, предрасполагающих повышению риска развития АМК и ее рецидивов у женщин в перименопаузе.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, матриксная металлопротеаза.