**УДК 618.14-006**

**І. М. Савченко, В. Ю. Гарбузова**
***Сумський державний університет, м. Суми***

# ЗВ'ЯЗОК ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ С-1562Т ГЕНА МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-9 У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Наведено результати визначення поліморфізму С-1562Т гена матриксної металопротеїнази-9 у 108 жінок з лейоміомою матки (ЛМ) і 84 жінок без вказаної патології (контрольна група). Встановлено, що у жінок із ЛМ співвідношення генотипів С/С, С/Т і Т/Т становило 60,2%, 33,3% і 6,5%, а в контролі 64,3%, 33,3% і 2,4% відповідно (Р=0,402 за χ2-критерієм Пірсона). Таким чином, зв'язку між поліморфізмом С-1562/Т гена ММР-9 і розвитком лейоміоми матки не існує. Також не виявлено асоціації між даним SNP у жінок з ЛМ, перебіг якої супроводжувався хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) (Р>0,05) та хронічним гастритом (Р>0,05).

**Ключові слова:** матриксна металопротеіназа-9, лейоміома матки, ХОЗЛ, гастрит.

*Робота є фрагментом НДР "Патологічне значення поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку найпоширеніших патологічних процесів і хвороб людини", № держреєстрації 0114U006297.*

У структурі доброякісної пухлинної патології репродуктивної системи жінки перше місце посідає лейоміома матки (ЛМ). Це гормонозалежна інкапсульована пухлина, що розвивається з гладеньких міоцитів шийки або тіла матки.

Важливість клінічної проблеми обумовлює висока оперативна активність з приводу даної патології у гінекологічних стаціонарах. За даними А. Л Тихомирова середній вік пацієнток з ЛМ, яким виконується гістеректомія складає 40±3,4 роки. Таких пацієнток більше, ніж 90% [7]. У зв'язку з цим, збереження репродуктивної функції жінки на сьогодні є найважливішим завданням.

З розвитком молекулярно-генетичних технологій з'явилися широкі можливості для вивчення генетичної складової гіперпластичної та пухлинної патології жіночої репродуктивної системи. Утворення та прогресування пухлин забезпечується порушенням рівноваги процесів проліферації та апоптозу, руйнацією міжклітинних зв'язків та взаємодій, перебудовою пухлинного мікрооточення. Ці процеси забезпечуються роботою цілої системи цинк-вмісних білків – матриксних металопротеїназ (ММР), які забезпечують гідролітичне розщеплення всіх волокнистих компонентів сполучної тканини. Білки ММР експресуються у всіх тканинах, на всіх етапах онтогенезу.

Система ММР налічує більше 25 протеолітичних ферментів. За специфічністю найактивнішими представниками серед них є колагенази (ММР-1), желатинази і стромелізини. Серед желатиназ основними є ММР-2 (желатиназа А) та ММР-9 (також відома як желатиназа В, 92kDa желатиназа, 92kDa тип IV колагеназа). Саме ММР-9 розщеплює колаген IV і V типу, що входить до складу базальних мембран епітелієв стінок лімфатичних та кровоносних судин, забезпечуючи процеси інвазивності та метастазування [1, 3, 5].

Транскрипційна активність гена ММР-9, як і будь-яких інших ММР, стимулюється певними онкогенами, гормонами, цитокінами, факторами росту, адгезивними молекулами, компонентами позаклітинного матриксу і активними формами кисню [8, 12]. Функціонування ММР-9 може залежати від різних факторів, у тому числі й від структури гена, що кодує білок.

Ген ММР-9 у людини локалізований на довгому плечі 20 хромосоми (20q 11.2-q13.1) і складається з 13 екзонів, що поділені 12 інтронами. Зрілий білок має молекулярну масу 92кДа. На сьогодні описано понад 154 поліморфізми поодиноких нуклеотидів у гені ММР-9 людини. Найбільш вивченим є поліморфізм промоторної ділянки С-1562Т. Відомо, що Т- алель за поліморфізмом С-1562Т гена ММР-9 асоціюється з підвищеним синтезом відповідного ферменту та його накопиченням, це і обумовлює прогресування хвороби та передує виникненню ускладнень. Дані щодо розподілу алельних варіантів гена ММР-9 у жінок із лейоміомою матки в українській популяції відсутні.

**Метою** роботи було встановити частоту генотипів за поліморфізмом С-1562Т гена матриксної металопротеїнази-9 у хворих із лейоміомою матки та вивчити зв'язок алельних варіантів гена ММР-9 за вказаним поліморфізмом у хворих з ЛМ із екстрагенітальною патологією (хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний гастрит).

**Матеріал та методи дослідження**. Основну групу склали 108 пацієнток, віком від 26 до 60 років (середній вік 47,82 ± 6,6 роки), що мали лейоміому матки різних розмірів та різного клінічного перебігу. Пацієнтки основної групи лікувалися з ускладненнями ЛМ в гінекологічних відділеннях Путивльської та Конотопської ЦРЛ, міських лікарень №1 та №5 м. Суми, Обласного

*© Савченко І.М., Гарбузова В.Ю., 2015*

перінатального центру. До основної групи увійшли 7 (6,5%) жінок репродуктивного віку (до 37 років), 39 (36,1%) жінок пременопаузального віку (38-48 років) та 62 (57,4%) жінок у менопаузі.

Контрольну групу склали 84 жінки менопаузального віку (середній вік 69,75 ± 8,4 років) без будь-яких клінічних та ультразвукових ознак пухлинної патології матки. Ці жінки, звернувшись до гінеколога з приводу щорічного профілактичного огляду, проходили обстеження в Конотопській ЦРЛ у зв'язку з лікуванням екстрагенітальної патології.

Загальноклінічне обстеження включало збір анамнеза, загальний огляд, зовнішнє та внутрішнє гінекологічне обстеження, повне клініко-лабораторне обстеження, було виконано кольпоскопію та Pap-тест. Функціональне обстеження включало трансвагінальне та трансабдомінальне ультразвукове дослідження. З метою виявити екстрагенітальну патологію, жінки були обстежені терапевтом, ендокринологом, невропатологом та отримали певні консультації від лікарів. За даними обстежень суміжними спеціалістами жінок обох груп встановлено, що серед екстрагенітальної патології часто зустрічалося хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у 43,5% жінок з ЛМ та у 63,1% жінок без пухлини та хронічний гастрит у 49,1% та у 53,6% відповідно. Цукровий діабет I типу зафіксовано лише у 3,4% хворих основної та 8,3% жінок контрольної груп. Остеохондроз різних відділів хребта супроводжував перебіг ЛМ у 78,7% випадків та діагностувався в 69% жінок без пухлини.

Аналізуючи дані гінекологічного анамнезу в жінок контрольної групи, було встановлено, що раннє менархе (до 15 років) спостерігалось у 63,1% пацієнток. У 53,6% жінок виявлено порушення менструального циклу в анамнезі, в тому числі у 51,2% випадках по типу альгодисменореї та у 42,8% випадках по типу гіперполіменореї. У 61,9% пацієнток без ЛМ статевий дебют відбувся до 19 років, а менопауза до 53 років спостерігалася у 38,1% жінок.

Серед жінок основної групи раннє менархе мали 75,9% пацієнток, а порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї спостерігалося у 53,7% хворих. Усі жінки обох груп реалізували свою репродуктивну функцію. Хворих із ЛМ і жінок контрольної групи, залежно від наявності частої екстрагенітальної патології, було поділено на підгрупи: а) за наявністю хронічного обструктивного захворювання легень; б) за наявністю хронічного гастриту в анамнезі.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі пацієнти підписали інформовану угоду на участь у дослідженнях з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз.

Визначення C-1562T поліморфізму (rs 3918242) гена MMP-9 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції із наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в 2,5% агарозному гелі.

Для генотипування венозну кров набирали у стерильних умовах в моновети, об'ємом 2,7мл., з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstent», Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі - 20ºС. ДНК із неї виділяли, використовуючи набори «Изоген» (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт C-1562T поліморфізму в промоторі гена MMP-9, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sence) 5' GCCTGGCACATAGTAGGCCC 3' і зворотного (antisense) 5' CTTCCTAGCCAGCCGGCATC 3' Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5- кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 1,0 ОД Taq- полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації: денатурація - 94ºС (50с), гібридизація праймерів 62,5 ºС (45с), елонгація 72 ºС (1хв.) разом 30 циклів. Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 ºС упродовж 18 годин з 3 ОД рестриктази PaeI (SphI) у буфері Tango такого складу: 3,3 мМ трис-ацетату (pH 7,9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність в –1562С-й позиції гена MMP-9 цитозину перешкоджає рестрикції, а при його заміні на тимін рестриктаза розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина - 436 пари азотистих основ) на два фрагменти - 242 і 194 пари основ. Ампліфікати одержаного фрагменту гена MMP-9 після рестрикції ділили в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій, горизонтальний електрофорез (0,1А; 14ОV) проводили протягом 35 хв. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за $\chi^2$ критерієм. Значення $P<0,05$ вважали достовірним.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Перевірка розподілу генотипів за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9 на відповідність закону Харді-Вайнберга показала, що і в контрольній, і в основній групах відхилення від встановленого рівноваги не є статистично значущими. З'ясовано, що співвідношення алелей в обох групах істотно не відрізняється від очікуваних (Р> 0,05). Порівняння частоти різних варіантів С-1562Т поліморфізму у хворих основної і контрольної груп дало такі результати: співвідношення генотипів С/С, С/Т і Т/Т у групі з ЛМ становило відповідно 60,2%, 33,3%, 6,5%, а в контролі – 64,3%, 33,3% і 2,4%. Показник Р, визначений за $\chi 2$-критерієм Пірсона, дорівнював 0,402 і свідчив про відсутність статистично достовірної різниці у розподілі алельних варіантів гена ММР-9 за поліморфізмом С-1562Т у хворих з ЛМ і пацієнток без пухлини (табл.1). Таким чином, отримані результати свідчать про відсутність зв'язку між С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9 і ризиком розвитку лейоміоми матки.

Таблиця 1

**Зв'язок С-1562Т поліморфізму гена ММР-9 з розвитком лейоміоми матки (ЛМ)**

| Генотип | Контроль, n (%) | ЛМ, n (%) |
|---|---|---|
| С/С | 54 (64,3) | 65 (60,2) |
| С/Т | 28 (33,3) | 36 (33,3) |
| Т/Т | 2 (2,4) | 7 (6,5) |
| $\chi 2$ = 1,823; Р = 0,402 | | |

Поділ пацієнток на підгрупи за наявності або відсутності в анамнезі хронічного обструктивного захворювання легень (табл.2), вказав на відсутність істотної відмінності в розподілі частот алельних варіантів С-1562Т поліморфізму гена ММР-9 між хворими на ЛМ і пацієнтками контрольної групи серед жінок із ХОЗЛ (Р=0,821) та пацієнток без цієї патології легень (Р=0,342). Розподіл частот алельних варіантів поліморфізму С-1562Т гена ММР-9 за наявністю або відсутністю в анамнезі хронічного гастриту в групах порівняння подано в табл. 3

Таблиця 2

**Розподіл частоти осіб із різними генотипами за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9**

| Генотип | Наявність ХОЗЛ | | Відсутність ХОЗЛ | |
|---|---|---|---|---|
| | Контроль, n (%) | ЛМ, n (%) | Контроль, n (%) | ЛМ, n (%) |
| С/С | 35 (66,0) | 31 (66,0) | 19 (61,3) | 34 (55,7) |
| С/Т | 16 (30,2) | 13 (27,7) | 12 (38,7) | 23 (37,7) |
| Т/Т | 2 (3,8) | 3 (6,4) | 0 (0) | 4 (6,6) |
| | $\chi 2$=0,394; Р =0,821 | | $\chi 2$=2,148; Р =0,342 | |

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

Таблиця 3

**Розподіл частоти осіб із різними генотипами за С-1562Т поліморфізмом гена ММР-9**

| Генотип | Наявність гастриту | | Відсутність гастриту | |
|---|---|---|---|---|
| | Контроль, n (%) | ЛМ, n (%) | Контроль, n (%) | ЛМ, n (%) |
| С/С | 29 (64,4) | 32 (60,4) | 25 (64,1) | 33 (60,0) |
| С/Т | 16 (35,6) | 18 (34,0) | 12 (30,8) | 18 (32,7) |
| Т/Т | 0 (0) | 3 (5,7) | 2 (5,1) | 4 (7,3) |
| | $\chi 2$=2,630; Р =0,269 | | $\chi 2$=0,254; Р =0,881 | |

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

Зв’язку між даним генетичним маркером і наявністю чи відсутністю в анамнезі хронічного гастриту у жінок контрольної та основної груп виявити не вдалося (Р =0,269, Р =0,881).

Відомо, що поліморфізм С-1562Т (заміна цитозину на тимін) локалізований у промоторній ділянці гена ММР-9, впливає на рівень транскрипції даного гена. Промотор з тиміном має більш високу транскрипційну активність, ніж варіант промотору з цитозином. Т-алель забезпечує підвищений синтез білка ММР-9. Одержані нами результати свідчать про відсутність істотних відмінностей у розподілі генотипів за поліморфізмом С-1562Т гена ММР-9 між хворими з ЛМ та пацієнтками контрольної групи. Аналіз даних про зв'язок поліморфізму С-1562Т гена ММР-9 з частою екстрагенітальною патологією також виявив відсутність асоціації досліджуваного SNP із ХОЗЛ та хронічним гастритом серед пацієнток з лейоміомою та жінок без пухлини. Серед жінок контрольної групи без ХОЗЛ та з хронічним гастритом в анамнезі жодного носія поліморфного алеля ММР-9 (-1562Т) в гомозиготному стані (генотип ТТ) знайдено не було.

Літературних даних щодо дослідження асоціації поліморфізму С-1562Т гена ММР-9 у жінок, що мають ЛМ із ХОЗЛ серед інших популяцій, нами не знайдено. Але відомо, що гіперпродукція ММР-9 бере участь у патогенезі багатьох патологічних процесів бронхів та легень (бронхіальній астмі, емфіземі, пневмофіброзі), які супроводжують перебіг інших хвороб. Відтак, Е.А. Кочеткова і

співавтори встановили роль матриксної металопротеїнази-9 в патогенезі остеопороза (ОП) у пацієнтів із ХОЗЛ [4]. При ОП ММР-9 секретується остеокластами та їх попередниками, а в поєднанні з патологією бронхо-легеневої системи ще й клітинами епітелію бронхів, клітинами Клара, фібробластами, макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами. Тому підвищення кількості цих клітин у бронхо-легеневій тканині є своєрідним маркером прогнозу хвороби, бо, на наш погляд, тісно пов'язане зі зростанням рівня ММР-9 та ступенем порушення функції легень [9, 14]. Натомість, Ito I. et al. у своїх дослідженнях не виявили асоціації Т- алеля з ХОЗЛ, проте даний алель був асоційований с верхньодольовою емфіземою легень [16]. Joos L. у своїх дослідженнях також не встановив асоціації поліморфізму ММР-9 з патологією бронхо-легеневої системи [17].

Підвищений синтез ММР-9 часто провокує ріст злоякісних пухлин внутрішніх органів, який завжди супроводжується утворенням нових судин (ангіогенезом); порушенням міжтканинних бар'єрів, яке відбувається при руйнації базальних мембран кровоносних та лімфатичних судин. Базальна мембрана є бар'єром між епітелієм та інтерстицієм. Її вагомими компонентами є колаген IV типу та ламінін, що належить до глікопротеінів. Клітини пухлини за допомогою так званих «ламінінових містків» забезпечують процеси міграції та метастазування, вивільнюючи ММР-9, яка і руйнує колаген IV базальних мембран. Потрапивши в інтерстицій, пухлинні клітини прикріплюються до колагену I і III типів за допомогою так званих «фібронектинових містків», зумовлюючи інвазивність [1]. Зокрема відомо, що підвищена експресія ММР-9 в первинній пухлині чи метастазах сприяє високій інвазивності та підвищенню метастатичної активності раку шлунка [26], молочної залози [13, 22], щитовидної залози [20], порожнини рота [21], а також, карциноми підшлункової залози [23] та колоректального раку [11], обумовлюючи невтішний прогноз для пацієнта та скорочуючи тривалість його життя. Так, у дослідженнях Chu D. у хворих на рак шлунка Т-алель ММР-9 достовірно частіше асоціювався з глибиною інвазії, метастазами у лімфатичні вузли та віддаленими метастазами. А безрецидивний перебіг був коротшим у тих пацієнтів, рак шлунка яких не супроводжувався підвищеною продукцією ММР-9 [12]. Використовувати підвищені рівні ММП-9 в якості молекулярних маркерів пухлинної інвазії та метастазування у хворих на карциному шлунка пропонував і Zhang S [25]. A Wu C. et. al. у своїх дослідженнях довели, що для такого прогнозування кращим показником є рівень плазмової ММР-9, порівняно з сивороткoвим її рівнем [24].

Дослідження зв'язку поліморфізму гена ММР-9 з гіперпластичними патологіями жіночої репродуктивної системи малочисельні і неоднозначні. Дослідивши велику популяцію жінок Північного Китаю Kang S. і Yan Li, зв'язку поліморфізму С-1562Т гена ММР-9 з ризиком розвитку епітеліального раку яєчників не виявили, водночас встановили асоціацію даного поліморфізму з ендометріозом матки та аденоміозом і пропонують використовувати ММР-9 як маркер для прогнозування схильності до цих гіперпластичних патологій [18, 19].

У функціонуванні тканин та органів, що забезпечують фізіологічний перебіг процесів в організмі, ММР-9 відіграє також важливу роль, адже суттєво впливає на механізми росту ембріональних структур. Відтак, Behrendtsen O. виявив, що під час імплантації плідного яйця в ендомертій у процесі інвазії трофобласта в децидуальну оболонку збільшується активність ММП-9, а при інгібуванні ММП-9 в культурі тканин специфічними антитілами гальмує інвазивність трофобласта [10]. За даними Соболєвої Г. М. тривале неплідддя та звичне невиношування вагітності на тлі хронічного ендометриту асоціюється зі зниженням активності ММР-9. Підвищення активності ММР-9 до норми відображає зниження інтенсивності ендометриту. Таким чином, для успішної імплантації необхідні адекватні рівні експресії ММР-9 в ендометрії, для руйнування матриксу та забезпечення міграції клітин зародка [6]. Доведено роль ММР-9 у фізіологічних процесах загоєння ран. Під час запалення найбільше ММР-9 продукують нейтрофіли, еозинофіли, тучні клітини, макрофаги. Встановлено, що ММП-9 не лише первинно секретується під час розвитку запалення, а й може відігравати певну роль на більш пізніх етапах загоєння і синтезуватися кератиноцитами [2]. Таким чином, підвищений синтез ферменту ММР-9, пов'язаний з присутністю тиміну в позиції -1562 промотора гена є важливим маркером перебігу як патологічних, так і фізіологічних процесів в організмі.

**Підсумок**

Результати виконаних нами досліджень показали, що не існує зв'язку між поліморфізмом С-1562Т гена ММР-9 і розвитком лейоміоми матки. Також не виявлено асоціації між даним SNP у жінок з ЛМ, перебіг якої супроводжувався хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним гастритом.

***Перспективи подальших досліджень.*** *Малочисельність даних щодо впливу різних видів поліморфізму гена ММР-9 на розвиток доброякісних пухлинних процесів матки свідчать про складність проблеми і зумовлюють необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямі.*

## Список літератури

1. Ataman O. V. Patofiziologija I tom (zagal'na patologija): pidr. [dlja stud. vishh. navch. zakl.] / O.V. Ataman. – Vinnicja: Nova kniga, - 2012. – 347 s.
2. Bezrodnij B. G. Rol' matriksnih metaloproteïnaz u fiziologichnih procesah zagoєnnja ran / B.G. Bezrodnij, O.M. Petrenko, A.O. Tihomirov // Zdorov'ja Ukraïni. – 2013. – №10. – S. 11–13.
3. Dolzhikov A. A. Molekuljarno-geneticheskie faktory prognoza gladkomyshechnyh novoobrazovanij matki: rol' matriksnyh metalloproteinaz / A.A Dolzhikov, M.I. Churnosov, S.P. Pahomov [i dr.] // Chelovek i ego zdorov'e. – 2012. – №2. – S. 138–146.
4. Kochetkova E. A. Rol' matriksnoj metalloproteinazy-9 v patogeneze osteoporoza u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih / E.A. Kochetkova, L.G. Ugaj, Ju.V. Majstrovskaja [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. – 2012. – № 8. – S. 37–40.
5. Rogova L. N. Matriksnye metalloproteinazy, ih rol' v fiziologicheskih i patologicheskih processah (obzor) / L.N. Rogova, N.V. Sherstenina, T.V. Zamechnik [i dr.] // Vestn. novyh med. tehnologij. – 2011. – T.18, № 2. – S. 86–89.
6. Soboleva G. M. Semejstvo matriksnyh metalloproteinaz: obshhaja harakteristika i fiziologicheskaja rol' / G.M. Soboleva, G.T. Suhih // Akusherstvo i genekologija. – 2007. – № 1. – S. 5–7.
7. Tihomirov A. L. Primenenie levonorgestrel–rilizing–sistemy v kompleksnom lechenii miomy matki / A. L. Tihomirov, E. V. Zaleeva // Ginekologija. – 2005. – № 1. – S. 63–65.
8. Shojhet Ja. N. Rol' matriksnyh metalloproteinaz pri vospalitel'nyh zabolevanija legkih / Ja.N Shojhet [i dr.] // Problemy klinich. mediciny. – 2008. – № 3. – S. 99–101.
9. Atkinson J.J. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. / J.J Atkinson, R.M Senior // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2003. – Vol.28. – R. 12–24.
10. Behrendtsen O. Metalloproteinases regulate parietal endoderm differentiating and migrating in culture mouse embryos / O. Behrendtsen, Z. Werb // Develop. Dyn. – 1997. – Vol.208. – P. 255–265.
11. Bendardaf R. MMP-9 (gelatinase B) expression is associated with disease-free survival and disease-specific survival in colorectal cancer patients / R. Bendardaf, A. Buhmeida, M. Hilska [et al.] // Cancer Invest. – 2010. – Vol.28, №1. – R. 38–43.
12. Chu D. Matrix metalloproteinase-9 is associated with disease-free survival and overall survival in patients with gastric cancer / D. Chu, Z. Zhang, Y. Li [et al.] // Int J Cancer. – 2011. – Vol.129, №4. – R. 887–95.
13. Chiranjeevi P. Gelatinase B (-1562C/T) polymorphism in tumor progression and invasion of breast cancer / P Chiranjeevi, K.M Spurthi, N.S Rani [et al.] // Tumour Biol. – 2014. – Vol.35, №2. – R. 1351–1356.
14. Fini M. E. Regulation of MMP gene expression, in Parks WC, Mecham RP (eds): Matrix Metalloproteinases / M.E. Fini, J.R. Cook, R. Mohan [et al.] // San Diego, CA, Academic Press. – 1998. – P. 299–356.
15. Greenlee K. L. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious and multifaceted / K.L Greenlee, Z. Werb, F. Kheradman // Physiol Rev. – 2007. – Vol.87, – R.69–98.
16. Ito I. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema / I. Ito, S. Nagai, T. Handa [et al. ] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol.172, – R. 1378–1382.
17. Joos L. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function / L. Joos, J.Q. He, M.B. Shepherdson [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2002. – Vol.11, – R.569–576.
18. Kang S. Polymorphisms in the promoter regions of the matrix metalloproteinases-7, -9 and the risk of endometriosis and adenomyosis in China / S. Kang, L-F Zuo, H. Du [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2006. – Vol.12, №1. – R. 35–39.
19. Li Y. Polymorphisms in the promoter regions of the matrix metalloproteinases-1, -3, -7, and -9 and the risk of epithelial ovarian cancer in China / Y. Li, X. Jin, S. Kang [et al.] // Gynecol Oncol. – 2006. – Vol.101, №1. – R. 92–96.
20. Marecko I. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration / I. Marecko, D. Cvejic, S. Selemetjev, S. Paskas [et al.] // Croatian Medical Journal. – 2014. – Vol.55, №2. – R. 128–137.
21. Patel B.P. Clinical significance of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral cancer / B.P. Patel, S.V Shah, S.N Shukla [et al.] // Head Neck. – 2007. – Vol.29, №6. – R. 564–572.
22. Provatopoulou X. Circulating levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and their complex MMP-9/NGAL in breast cancer disease / X. Provatopoulou, A. Gounaris, E. Kalogera [et al.] // BMC Cancer. – 2009. – №.9. –390 r.
23. Tian M. Proteomic analysis identifies MMP-9, DJ-1 and A1BG as overexpressed proteins in pancreatic juice from pancreatic ductal adenocarcinoma patients / M. Tian, Y.Z Cui, G.H Song [et al.] // BMC Cancer. – 2008. – №.8. –241 r.
24. Wu C.Y. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution / C.Y Wu, M.S Wu, E.P Chiang [et al.] // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol.13, №7. – R. 2054–60.
25. Zhang S. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma / S. Zhang, L. Li, J.Y. Lin [et al.] // World J Gastroenterol. – 2003. – Vol.9, №5. – R. 899–904.
26. Zhao Z.S. Prognostic value of tumor-related molecular expression in gastric carcinoma / Z.S. Zhao, Y.Y. Wang, Z.Y. Ye [et al.] // Pathol Oncol Res. – 2009. – Vol.15, №4. – R. 589–596.

## Реферати

**СВЯЗЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА С-1562Т ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

**Савченко И.Н., Гарбузова В. Ю.**

Приведены результаты определения полиморфизма С-1562Т гена матриксной металлопротеиназы-9 у 108 женщин с лейомиомой матки (ЛМ) и 84 женщин без указанной патологии (контрольная группа).

**THE CORRELATION BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM C-1562T OF THE MATRIX METALOPROTEINAZA–9 GENE IN WOMEN WITH LEIOMYOMA AND EXTRAGENITAL PATHOLOGY**

**Savchenko I. M., Garbuzova V. Yu.**

During the work, was used the venous blood of 108 women diagnosed with leiomyoma (average age was 47,82 ± 6,6 years) and the venous blood of women without it (average age was 69,75 ± 8,4 years). The C-1562T detection of the MMP-9

Установлено, что у женщин с ЛМ соотношение С/С, С/Т и Т/Т генотипов составляло 60,2%, 33,3% и 6,5%, а у пациенток контрольной группы 64,3%, 33,3% и 2,4% – соответственно (P=0,402 по χ2-критерию Пирсона). Таким образом, связи между С-1562Т полиморфизмом гена ММР-9 и ЛМ не существует. Также не выявлено ассоциации между данным SNP у женщин с ЛМ, течение которой сопровождалось хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) (P>0,05) и хроническим гастритом (P>0,05).

**Ключевые слова:** матриксная металопротеиназа-9, однонуклеотидный полиморфизм, лейомиома матки, ХОЗЛ, гастрит.

gene polymorphism was conducted with the help of polymerase chain reaction method with further restriction fragments length analysis while allocating them by electrophoresis in agarose gel. Statistical data processing was carried out with the help of SPSS-17 software package. In addition, the differences were determined by $\chi^2$ criterion. Values with P<0,05 were accepted as accurate. Results. The received results show the absence of considerable differences in the distribution of genotypes by the polymorphism C-1562T of the MMP-9 gene between patients diagnosed with leiomyoma and patients of the control group.

**Key words:** matrix metaloproteinaza–9, single nucleotide polymorphism, leiomyoma, COPD, gastritis.

Стаття надійшла 10.12.2014 р.

Рецензент Старченко І.І.

**УДК 616.716.8-002-053.2-085**

**И. І. Ткаченко, Н. М. Коротич, И. М. Лохматова**
**ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава**

# ЕКОНОМІЧНИЙ ЕФЕКТ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ СХЕМ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ ТА ХРОНІЧНИМ ПАРЕНХІМАТОЗНИМ ПАРОТИТОМ

В наведеній статті представлено результати підрахунку загального економічного ефекту від застосування нових наукових розробок співробітників кафедри дитячої хірургічної стоматології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», що стосуються комплексного лікування гострих гнійних запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у дітей та загострення хронічного паренхіматозного паротиту. Ці впровадження в повсякденну клінічну практику за стаціонарних та амбулаторних умов дозволять значно зменшити матеріальні витрати.

**Ключевые слова:** дети, экономический эффект, схемы лечения.

Проблема гострих і хронічних запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у дітей відноситься до однієї із найбільш актуальних в сучасній хірургічній стоматології. За даними науковців, серед них в структурі гострих процесів превалюють лімфаденіти, одонтогенний остеомієліт, аденофлегмони, а серед хронічних перше місце займає хронічний паренхіматозний паротит, на долю якого приходиться 78% від всіх нозологічних форм хронічних сіаладенітів [2, 4, 5, 7, 12, 13, 16]. Звертає на себе увагу і значне погіршення за останні роки умов якості життя та харчування внаслідок загальної тенденції, пов'язаної з економічною ситуацією, впливом фізичних, хімічних, біологічних негараздів, що суттєвим чином впливає на загальний стан здоров'я дітей [6, 8, 10, 15].

Якщо в лікуванні гострих гнійних одонтогенних та неодонтогенних патологічних процесів вдається досягти певних відчутних успіхів за рахунок арсеналу сучасних нових фармакологічних препаратів, то в терапії хронічних захворювань залишається безліч проблем. Зокрема, відсутність єдиної точки зору на їх етіологію, складові компоненти патогенезу, часте виникнення рецидивів і нетривалі періоди ремісії спричиняють відповідні труднощі у вирішенні питань підвищення якості допомоги хворим цих категорій [1, 7, 9, 11, 14].

На даний час багато аспектів цієї проблеми активно вивчається і більшість заходів спрямовані на пошук найбільш раціональних, патогенетично обґрунтованих способів та методів впливу на запальний процес з позиції вибору лікувальних засобів, доз, схем тощо [2, 3, 5, 7, 14].

**Метою** роботи був пошук нових методів лікування та проведення аналізу економічної ефективності їх застосування.

**Матеріал та методи дослідження.** Матеріалом дослідження були результати клінічного обстеження і лікування протягом 4 років (2009-2013) 424 хворих. За рік лікувалося 170-180 дітей. Із них в середньому 99 дітей з гострим гнійним лімфаденітом щелепно-лицевої ділянки різної анатомічної локалізації, 31 - з гострим одонтогенним остеомієлітом, 25 - з аденофлегмоною та 26 дітей з загостренням хронічного паренхіматозного паротиту. Хворі були розділені за кількістю на практично рівнозначні групи. На першому етапі було прораховано кількість днів, проведених хворими на стаціонарному лікуванні і затрачених на ліквідацію загострення хронічного запалення в привушних залозах. У них було проведено встановлення результативності протокольного лікування для кожної нозологічної форми захворювання [18].

Друга група хворих лікувалась з додатковим введенням до складу відповідних протокольних заходів, стосовно кожного захворювання, патогенетично обґрунтованих доповнень, що базуються на

© Ткаченко П.І., Коротич Н.М. та інш., 2015