

© Е.Б. Морозова, А.Б. Чухловин,
Н.В. Кулагина, А.А. Тотолян

Научно-методический центр по молекулярной
медицине МЗ РФ на базе Государственного
медицинского университета им. акад.
И.П. Павлова, Санкт-Петербург;
Медицинская академия последипломного
образования, Санкт-Петербург

ЗНАЧИМОСТЬ ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ И АДЕНОМИОЗОМ

■ Наличие гиперактивных вариантов гена матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1) связано с повышенным темпом роста различных неоплазий у человека. При изучении частоты промоторных вариантов генов ММР-1 и ММР-3 у 170 больных с лейомиомой матки выявлены ассоциации между низкой частотой встречаемости аллеля 1G/1G, быстрым ростом лейомиомы, наличием множественных узлов и аденомиоза, что предполагает протективную роль гомозиготного варианта 1G/1G гена ММР-1 при развитии симптомной лейомиомы и аденомиоза, а также рост-стимулирующий эффект аллеля 2G. Таким образом, промоторный генотип ММР-1 может рассматриваться как возможный генетический маркер прогноза клинического течения лейомиомы матки.

■ **Ключевые слова:** генный полиморфизм; матриксные металлопротеиназы; лейомиома; аденомиоз

Актуальность проблемы

Лейомиома матки (ЛМ), являясь доброкачественной опухолью миометрия, развивается в результате пролиферации мышечных клеток и соединительнотканых элементов [3]. При сравнении ультраструктуры коллагеновых фибрилл в ткани лейомиомы и нормальной миометрии установлено, что лейомиома содержит коллагеновые фибриллы нетипичной структуры и ориентации по сравнению с нормальным миометрием [14]. Это обстоятельство может свидетельствовать о ведущей роли матриксных металлопротеиназ (коллагеназ и желатиназ) в патогенезе лейомиомы. Причины нарушений соединительнотканного компонента могут быть обусловлены, в частности, гормональным дисбалансом у женщин [3].

Молекулярно-генетические механизмы влияния измененного гормонального фона на активность соответствующих энзимных систем в ткани матки пока мало изучены. Так, несомненно участие матриксных металлопротеиназ (ММР) в процессах ремоделинга коллагена в опухолевых тканях [12]. Известно более 20 видов ММР, которые осуществляют различные этапы деградации коллагена, эластина и других белков экстрацеллюлярного матрикса. Среди них особую роль играет матриксная металлопротеиназа-1 (ММР-1), которая осуществляет первичную деградацию молекул коллагена, после чего происходит их дальнейший распад под действием остальных ММР [12]. В последующей деградации продуктов коллагенолиза участвуют другие ММР, в частности стромелизин-1 (ММР-3).

Имеется небольшое число молекулярно-биологических исследований, которые показывают, что в миоматозных тканях происходит усиление экспрессии специфических генов цитокинов и ростовых факторов [7]. Выявлено достоверное повышение экспрессии ММР-1 (специфические мРНК и белки) при лейомиоме [6]. Возникает вопрос о причинах усиления транскрипции генов ММР у отдельных пациентов. Одним из этих факторов может быть полиморфизм регуляторных сегментов, в частности – промоторных участков генов. При этом не изменяется первичная структура и активность белкового продукта, однако существенно изменяется продукция мРНК и специфического белка. В связи с этим у носителей «гиперактивных» промоторных вариантов может усиливаться склонность к различным заболеваниям [13]. Диагностика и профилактика соответствующих состояний представляет собой одно из важных направлений новой отрасли науки – предиктивной медицины, изучающей генные механизмы предрасположенности к тем или иным клиническим состояниям [1].

Для промоторного участка ММР-1 известно 2 генных варианта – наличие 1G или 2G в позиции – 1607. При наличии варианта 2G в промоторе гена ММР-1 появляется дополнительный сайт связы-

вания фактора транскрипции Ets, тем самым определяя высокие уровни синтеза специфической мРНК и продукции молекул проэнзима MMP-1. Показано, что гомозиготное состояние гена MMP-1 2G/2G связано с повышенным риском развития и диссеминацией злокачественных новообразований (например, меланомы и рака яичника) [21]. Наши исследования при трансплантации костного мозга показали взаимосвязь между наличием аллеля 2G у больных и повышенным риском развития реакции «трансплантат против хозяина» [4]. MMP-3 (стромелизин-1) осуществляет последующее разрушение коллагена. Для этого гена показан генный полиморфизм в позиции промотора-600 (5A/6A). Аллель 5A характеризуется более высоким уровнем транскрипции, нежели аллель 6A. Преобладание аллеля 5A гена MMP-3 обнаружено для женщин с метастазирующим раком молочной железы [8].

Кроме того, в ряде работ показана важность полиморфизма MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы), катализирующего синтез 5-метилтетрагидрофолата, который используется в процессах метилирования. Вариант MTHFR C677T сопровождается существенно сниженной активностью, что повышает гемокоагуляцию и онкологические риски у женщин – носительниц этого гена [11].

Целью настоящей работы явилась оценка возможной роли упомянутых клинически актуальных генных вариантов как факторов риска в развитии миомы матки и аденомиоза.

Материалы и методы

При выполнении настоящей работы проведено клиническое обследование 170 пациенток, имевших миому матки, в возрасте от 26 до 71 года (средний возраст 46,6 года), с морфологической верификацией диагноза у оперированных больных. У 122 (71,7 %) женщин имелась симптомная миома, проявлявшаяся гиперполименорреей, быстрым темпом роста опухоли, нарушением функции смежных органов, что потребовало хирургического лечения. У 48 (28,3 %) – миома матки была без клинических проявлений.

Комплекс обследования, помимо анамнестического и общеклинического, включал эхографическое исследование органов малого таза, морфологическое исследование эндометрия. Ультразвуковое исследование проводили в первую фазу при сохраненном менструальном цикле трансабдоминальным доступом конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц и трансвагинальным доступом с частотой 8 МГц. При исследовании с использованием серой шкалы оценивали размеры матки,

величину, число и локализацию узлов, а также состояние яичников.

Вычисление объема матки и миоматозных узлов осуществляли по предложенной Healey (1989) формуле [20], основанной на данных ультразвукового сканирования с определением продольного (А), поперечного (В) и переднезаднего (С) размеров. Темп роста узлов миомы или ее регресс оценивали в динамике по данным эхографии, проводившейся каждые шесть месяцев.

С целью изучения молекулярно-биологических аспектов патогенеза миомы матки проводилось генотипирование промоторных аллелей генов MMP-1 и MMP-3, а также гена MTHFR (C677T).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов крови больных и доноров после лизиса, иммобилизации и очистки ДНК на сорбенте, с применением набора «ДНК-Сорб» (Литех, Москва). Генотипы MMP-1 (1G/2G), MMP-3 (5A/6A) и MTHFR (C677T) определяли с помощью аллель-специфической ПЦР. Подбор соответствующих праймеров осуществляли с помощью программы Primer Express (Applied Biosystems, Германия), причем искомым точечный полиморфизм располагали на 3'-конце передних праймеров.

Реакционная смесь для ПЦР содержала следующие компоненты: 5x ПЦР-буфер (Амплисенс, Москва); смесь дезоксинуклеотидов (МВІ Fermentas, Каунас, Литва), праймеры (от 0.05 до 0.3 μМ) производства «Синтол» (Москва), ДНК-Тaq полимеразу («ДНК-Технология, Москва», 1,0 МЕ в пробе) и геномную ДНК (2,5 мкл на реакцию), в общем объеме 20 мкл. ПЦР проводили в амплификаторе ICycler (Bio-Rad, США). Режимы ПЦР были следующими: 94°C, 5 мин; 40 циклов ПЦР: денатурация: 94°C, 30 с; отжиг в течение 30 с: 67°C (MTHFR), 55°C (MMP-1), 54°C (MMP-3/5A), 49°C, (MMP-3/6A); элонгация: 72°C, 30 с (40 циклов); 72°C, 7 мин. Продукты ПЦР оценивали после электрофореза в 1,5 %-ном агарозном геле при окраске этидий-бромидом. Визуализацию специфических продуктов осуществляли с помощью УФ-транслюминатора. Изображения фиксировали с помощью цифровой фотокамеры Canon PowerShot A70. Статистический анализ проводился путем непараметрического анализа (тест хи-квадрат), с помощью пакета программ Winstat.

Результаты исследования

По данным анамнеза, длительность существования миомы до 5 лет отмечена у 100 женщин (58,9 %); от 6 до 10 лет – у 43 (25,2 %), более 10 лет – у 27 (15,9 %) пациенток.

Подбрюшинная локализация миоматозных узлов обнаружена у 12 (7,9 %) больных, межмышечная – у

Таблица 1

Распределение генных вариантов MMP-1, MMP-3 и MTHFR среди больных лейомиомой в Санкт-Петербурге

Исследованные гены	Доля генотипов в выборке		
	1G/1G	1G/2G	2G/2G
MMP-1 ⁻¹⁶⁰⁷ 1G/2G	26,5 % (45/170)	51,2 % (87/170)	22,4 % (38/170)
MMP-3 ⁻⁵⁰⁰ 5A/6A	20,5 % (35/170)	54,1 % (92/170)	25,2 % (43/170)
MTHFR C677T	37,1 % (63/168)	41,7 % (71/168)	20,2 % (34/168)

43 (28,3 %) и подслизистая – у 9 (5,9 %) женщин. Сочетание подбрюшинной и межмышечной локализации миоматозных узлов выявлено у 88 (57,9 %) пациенток. Единичные миоматозные узлы отмечены у 42 (24,7 %) больных; по 2 миоматозных узла выявлено у 44 (25,9 %), от 3 до 5 узлов – также у 44 пациенток (25,9 %) и более 5 узлов – у 40 (23,5 %). Быстрый рост опухоли отмечен у 41 (29,3 %) пациентки, медленный – у 69 (49,3 %) и регресс миоматозных узлов – у 30 (21,4 %).

При морфологическом исследовании эндометрия у 72 (42,3 %) женщин выявлено его соответствие фазе менструального цикла, у 33 (19,5 %) – обнаружена железистая или железисто-кистозная гиперплазия, у 46 (27,2 %) – полип эндометрия и у 18 (10,6 %) – гипопластический или атрофичный эндометрий.

Репродуктивная функция обследованных женщин характеризовалась большим количеством беременностей, значительная часть которых закончилась искусственным и/или самопроизвольным прерыванием.

Из гинекологических заболеваний наиболее часто миоме матки сопутствовал аденомиоз, выявленный у 93 больных (54,7 %). Доброкачественные опухоли яичников (кисты) обнаружены у 23 (13,8%) обследованных больных.

При изучении состояния молочных желез патологические изменения выявлены у 144 (84,7 %) больных миомой матки. В 66,1 % наблюдений обнаружена диффузная кистозно-фиброзная мастопатия, узловатая форма фиброзно-кистозной мастопатии отмечена у 2,4 % больных, аденоз – в 12 % случаев, фиброаденома – у 3,2 % пациенток.

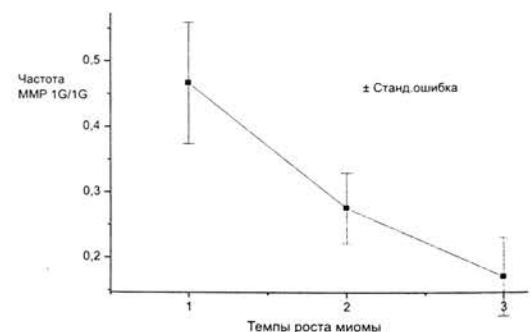
Преморбидным фоном лейомиомы матки являлись заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, приобретенные и врожденные пороки сердца), отмеченные у 107 пациенток (62,9 %).

Ожирение и сахарный диабет выявлены у 60 женщин (35,2 %), заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы (хрони-

ческий холецистит, дискинезии желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит и гастродуоденит) – у 67 (39,4 %), варикозное расширение вен нижних конечностей у 38 (22,3 %) пациенток.

Анализ распределения изученных генных вариантов показал высокую частоту встречаемости альтернативных аллелей генов MMP-1, MMP-3, и MTHFR в обследованной группе больных (табл. 1). Частоты аллелей этих генов в данной группе достоверно не отличались от ранее опубликованных выборок для населения Европы. При этом распределение промоторных аллелей генов MMP-1 и MMP-3 практически соответствовало классическому «менделевскому» варианту (50 % гетерозигот и по 25 % гомозигот обоих видов). При анализе промоторного полиморфизма гена MTHFR в выборке отмечена тенденция к преобладанию носителей аллеля 677C.

При анализе результатов по клиническим подгруппам выявлено, в частности, что у больных с отсутствием роста или регрессом опухоли отмечается повышенная встречаемость генотипа 1G/1G гена MMP-1, тогда как быстрый рост миомы ассоциировался с пониженной частотой данного аллеля (табл. 2, рисунок). Среди больных с



Корреляция темпов роста лейомиомы с наличием генотипа 1G/1G ($p = 0,02$). По оси абсцисс – темпы роста лейомиомы (1 – регресс или отсутствие роста, 2 – медленный рост, 3 – быстрый рост). По оси ординат – частота встречаемости генотипа 1G/1G гена MMP-1.

Таблица 2

Взаимосвязи между частотами промоторных аллелей гена MMP-1 и темпами роста лейомиомы

Группы больных/генотипы MMP-1	1G/1G	1G/2G	2G/2G
Суммарная выборка	28,6 % (40/140)	48,6 % (68/140)	22,9 % (32/140)
Отсутствие роста миомы или регресс	46,7 % (14/30)	36,7 % (11/30)	16,7 % (5/30)
Медленный рост	27,5 % (19/69)	46,4 % (32/69)	26,1 % (18/69)
Быстрый рост миомы	17,1 % (7/41)	61,0 % (25/41)	22,0 % (9/41)
Уровни достоверности различий	p = 0,023	p = 0,11	p = 0,58

Примечание. Приведены данные по группе из 140 больных, для которых имелась информация о динамике роста миомы. Приводятся различия между клиническими подгруппами.

медленным ростом опухоли этот показатель имел промежуточное значение. Указанные различия были достоверными при $p = 0,02$, что говорит о существенной связи между наличием низкоактивного аллеля MMP-1 и темпами роста новообразования.

Кроме того, обнаружена достоверная ассоциация между наличием аллеля 1G MMP-1 (генотипы 1G/1G и 1G/2G), и частотой встречаемости аденомиоза ($p = 0,008$). Как показано в табл. 3, частота генотипа 1G/1G существенно ниже у больных с аденомиозом, что, возможно, связано с его протективной ролью в отношении эктопической пролиферации клеток эндометрия.

Частота 1G/1G гена матричной металлопротеиназы-1 (MMP-1) оказалась в среднем менее высокой у больных с многоузловой формой миомы матки ($p = 0,01$, табл. 4). Можно предположить, что наличие гиперактивного аллеля 2G, напротив, предполагает усиленную склонность к диссеминации данного новообразования у больных с лейомиомой и, соответственно, к возникновению многоузловой формы лейомиомы.

В описанном контингенте больных нами также изучались частоты аллелей 5A и 6A гена MMP-3, тесно сцепленного с геном MMP-1 на хромосоме

11, а также гена MTHFR (C677T). По данным аллелям не было выявлено статистически достоверных различий между подгруппами с различной клиникой. Этот результат подчеркивает особую значимость взаимосвязей между гомозиготным состоянием 1G/1G гена MMP-1 и клиническими характеристиками лейомиомы матки.

Обсуждение

В нашем исследовании участвовала репрезентативная группа женщин с лейомиомой матки. Их распределение по возрасту (в среднем 47 лет) соответствовало встречаемости симптомного заболевания у населения. На основании данных анамнеза и клинического обследования больные были классифицированы по темпам роста, количеству, локализации и размерам новообразований матки, а также сопутствующей патологии.

При анализе результатов выявлено, что быстрый темп роста миомы коррелирует с низкой частотой встречаемости у больных генотипа 1G/1G гена MMP-1. Количество миоматозных узлов также было существенно меньше у носителей генотипа 1G/1G. Эта зависимость указывает на протективную роль менее активного аллеля 1G гена

Таблица 3

Частоты аллелей MMP-1 у больных с аденомиозом

Группы больных/генотипы MMP-1	1G/1G	1G/2G	2G/2G
Больные с аденомиозом	18,3 % (17/93)	58,1 % (54/93)	23,7 % (22/93)
Больные без выявленного аденомиоза	36,4 % (28/77)	42,9 % (33/77)	20,8 % (16/77)
Уровни достоверности различий	p = 0,008	p = 0,048	p = 0,65

Примечание. Приведены данные обработки выборки из 170 больных лейомиомой матки.

Таблица 4

Частоты аллелей гена MMP-1 у больных с различным количеством узлов лейомиомы

Количество узлов миомы	1G/1G	1G/2G	2G/2G
1–2 узла	33,7 % (29/86)	47,7 % (41/86)	18,6 % (16/86)
3–4 узла	25,0 % (11/44)	52,3 % (23/44)	22,7 % (10/44)
5 и больше узлов	12,5 % (5/40)	57,5 % (23/40)	30,0 % (12/40)
Достоверность различий	p = 0,01	p = 0,86	p = 0,14

ММП-1, что подтверждает специфическую функцию ММП-1 в модификации межклеточного матрикса в зонах опухолевого роста. Можно предположить, что гиперактивный аллель 2G, напротив, способствует росту лейомиомы и увеличению количества узлов. Исследования [6] показали, что локальная экспрессия антигена ММП1 отмечается при лейомиоме в 90 % случаев. Inagaki N et al. (2003) выявили повышенный уровень активности ММП-1 и некоторых ростовых и провоспалительных цитокинов при лейомиоме и аденомиозе [10]. Эти данные предполагают сочетанное действие различных ростовых факторов в усилении коллагенолиза и ремоделинге ткани миомы, что должно вести к интенсивной пролиферации клеток опухоли, соединительнотканых клеточных элементов и, соответственно, усилению темпов роста лейомиомы. В ряде работ показан повышенный уровень транскрипции ММП-1 при 2G-варианте промотора [21]. Следовательно, полученные нами результаты согласуются с общепринятыми воззрениями на биологию опухолевого роста *in vivo*.

Роль отдельных генных вариантов в патогенезе эндометриоза была впервые установлена отечественными исследователями несколько лет назад [2]. В частности, авторами показана ассоциация между генетически обусловленным дефицитом продукции энзимов детоксикации («нуль-аллель» GSTM и др.) и повышенным риском развития аденомиоза. Дальнейшее совершенствование генетического прогноза подобных мультигенных заболеваний возможно на путях поиска их ассоциаций с другими генными вариантами.

В настоящей работе нами показано, что у больных с аденомиозом снижена частота встречаемости генотипа 1G/1G гена ММП-1. Можно предположить, что больные гомозиготные по данному генотипу составляют группу сниженного риска по развитию этого осложнения. Напротив, больные-носители гиперактивного аллеля 2G (гомо- и гетерозиготы) попадают в группу повышенного риска и нуждаются в более тщательном мониторинге. Действительно, в недавнем исследовании, проведенном в Китае [19], было установлено, что у женщин, гомозиготных по аллелю 2G гена ММП-1, чаще встречается аденомиоз, чем у остальных пациенток, что подтверждает существенную роль аллеля 2G гена ММП-1 при данной патологии. Можно допустить, что при наличии у больных аллеля 2G наблюдается более активная продукция проэнзима матриксной металлопротеиназы-1, что приводит к активации коллагенолиза и облегченной миграции клеток эндометрия в зоны эктопического роста. Ramon et al. показали, что для женщин с эндометриозом характерен вы-

сокий уровень экспрессии мРНК ММП в ткани эндометрия [18].

Кроме того, важна роль неоангиогенеза в патогенезе как миомы, так и эндометриоза [5]. Матриксные металлопротеиназы участвуют в процессах деградации матрикса при росте тканей, тем самым формируя пространство для прорастания в межклеточном матриксе новых капилляров, которые обеспечивают питание новообразований. Исходя из этого, одним из методов лечения аденомиоза является использование ингибиторов ангиогенеза и матриксных металлопротеиназ [15].

Заключение

Динамика роста лейомиомы матки и развитие аденомиоза могут быть ассоциированы с гиперактивностью гена ММП-1 и перестройками межклеточного матрикса. Судя по известной нам литературе, этот факт обнаружен впервые и, тем самым, обнаружена связь между генным полиморфизмом в системе матриксных металлопротеиназ и развитием доброкачественных новообразований. Этот физиологический механизм следует учитывать в изучении патогенеза и выбора лечения этих состояний. Следовательно, больные, у которых выявлен генотип 1G/1G гена ММП-1, составляют группу пониженного риска по развитию симптомной миомы матки (быстрый темп роста опухоли, множественное узлообразование, большие размеры опухоли), а также сочетанию миомы с аденомиозом. Полученные результаты способствуют индивидуальному прогнозированию развития миомы с целью использования консервативных и малоинвазивных методов терапии (эмболизация или лапароскопическая перевязка маточных артерий) до клинического проявления заболевания.

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). СПб., 2000.
2. Иващенко Т.Е., Швед Н.И., Крамарева Н.А. и др. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты детоксикации фазы I и II у больных с эндометриозом // Генетика – 2003. – Vol. 39. – № 4. – P. 525–529.
3. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки – проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб – Элби, 2000, 236 с.
4. Чухловин А.Б., Забелина Т.С., Зубаровская Л.С. и др. Связь промоторного полиморфизма гена коллагеназы-1 с развитием острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Мед. Иммунол. – 2003 – т. 5., № 1–2, с. 101–106.
5. Becker C.M., Bartley J., Mechsner S., Ebert A.D. Angiogenesis and Endometriose // Zentralbl. Gynakol. – 2004. – Vol. 126. – N 4. – P. 252–258.
6. Bodner-Adler B., Bodner K., Kimberger O. et al. 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 // Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – Vol. 11. – N 3 – P. 182–186.
7. *Chegini N., Verala J., Luo X. et al.* Gene expression profile of leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin-releasing hormone analogue therapy // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2003. – Vol. 10. – N 3. – P. 161–171.
 8. *Ghilardi G., Biondi, Caputo M. et al.* A single nucleotide polymorphism in the MMP-3 promoter enhances breast cancer susceptibility // Cancer Res. – 2002. – Vol. 8 – P. 3820–3823.
 9. *Ding L., Xu J., Luo X., Chegini N.J.* Gonadotropin releasing hormone and transforming growth factor beta activate mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase and differentially regulate fibronectin, type I collagen, and plasminogen activator inhibitor-1 expression in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – N 11. – P. 5549–5557.
 10. *Inagaki N., Ung L., Otani T. et al.* Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 111. – N 2. – P. 197–203.
 11. *Jacques P., Kalmbach R., Bagley P. et al.* The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene // Nutritional Epidemiology. – 2001. – P. 283–288.
 12. *Johansson N., Ahonen M., Kahari V. M.* Matrix metalloproteinases in tumor invasion // Cell.Mol.Life Sci. – 2000. – Vol. 57. – P. 5–15.
 13. *Lane D.A., Grant P.G.* Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 1517–1532.
 14. *Leppert P.C., Baginski T., Prupas C. et al.* Comparative ultrastructure of collagen fibrils in uterine leiomyomas and normal myometrium // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 82. – P. 1182–1187.
 15. *Olive D.L., Lindheim S.R., Pritts E.A.* New medical treatments for endometriosis // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 18. – N 2. – P. 319–328.
 16. *Osteen K.G., Yeaman G.R., Bruner-Tran K.L.* Matrix metalloproteinases and endometriosis // Semin. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 21. – N 2. – P. 155–164.
 17. *Pepper M.S.* Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator plasmin systems in angiogenesis // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 1104–1117.
 18. *Ramon L., Gilabert-Estelles J., Castello R. et al.* mRNA analysis of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis using a real-time quantitative RT-PCR assay // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20. – N 1. – P. 272–278.
 19. *Shan K., Ying W., Jian-Hui Z. et al.* The function of the SNP in the MMP1 and MMP3 promoter in susceptibility to endometriosis in China // Mol. Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 11. – N 6. – P. 423–427.
 20. *Shaw R.W.* Gonadotropin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids // Baillier's Clinical. Obstetrics, Gynaecology. – 1998. – Vol. 12. – N 2. – P. 245–267.
 21. *Ye S., Dhillon S., Turner S.J. et al.* Invasiveness of cutaneous melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1296–1298.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MMP-1, MMP-3, AND MTHFR GENETIC POLYMORPHISM FOR EVALUATION OF UTERINE LEIOMYOMA AND ADENOMYOSIS PROGRESSION

Morozova E.B., Chukhlovina A.B., Kulagina N.V., Totolian A.A.

■ **Summary:** Carriage of hyperactive alleles of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) gene is associated with enhanced growth of various neoplasias in humans. When studying the frequency of promoter variants of MMP -1 and -3 genes in 170 patients with uterine leiomyoma, significant associations were revealed between low incidence of MMP-1 1G/1G genotype, high growth rates of leiomyoma, multifocal growth and more common adenomyosis development, thus presuming a protective role of MMP-1/1G homozygosity in the development of symptomatic myoma and adenomyosis and growth-promoting effect of the 2G allele. Hence, the promoter genotype of MMP-1 may be considered as possible genetic marker to predict clinical course of the uterine leiomyoma.

■ **Key words:** gene polymorphism; matrix metalloproteinases; leiomyoma; adenomyosis