

Оценка полиморфизма генов матричной металлопротеиназы у больных с эндометриоидными кистами яичников

С.О. Дубровина[✉], Ю.Д. Берлим, М.А. Вовкочина, С.В. Морданов, А.Д. Александрина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Определить ассоциацию генетического полиморфизма матричной металлопротеиназы (ММП) 9 с риском развития эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ). **Материалы и методы.** Обследовали 55 женщин в возрасте от 19 до 47 лет. Из них 27 пациенток (1-я группа) подверглись оперативному вмешательству по поводу ЭКЯ. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 28 женщин, не страдающих эндометриозом и прооперированных по поводу бесплодия трубного генеза. Всех пациенток исследовали на однонуклеотидный полиморфизм. Генотипирование осуществляли методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов.

Результаты. Авторы не обнаружили статистически значимых различий между группой пациенток с ЭКЯ и контрольной группой в таких показателях, как возраст – 29,0 (25,95; 33,1) и 34,5 (29,3; 37,0); $p > 0,05$, индекс массы тела – 21,2 (19,8; 22,6) и 21,95 (20,4; 23,9); $p > 0,05$, возраст наступления менархе – 13,0 (12,95; 14,0) и 13,0 (12,0; 14,0); $p > 0,05$, длительность менструального кровотечения – 5,0 (5,0; 5,0) и 5,0 (5,0; 6,0); $p > 0,05$ для 1 и 2-й группы соответственно, также альгодисменорея (χ^2 0,019; $p = 0,8918$), количество родов (χ^2 3,441; $p = 0,3285$) и аборт (χ^2 2,822; $p = 0,0930$) в анамнезе. Частоты всех исследованных авторами генотипов металлопротеиназы ММП-9 C(-1562)T гена ММП-9 в группе пациенток с ЭКЯ и группе контроля находятся в равновесии Харди-Вайнберга ($p = 0,99$, $p = 0,43$ для 1 и 2-й группы), что исключает различия в распределении частот генотипов полиморфных локусов генов ММП9 в группе пациенток с ЭКЯ и контрольной группе. Однако на результат могли повлиять тяжесть заболевания и численность исследуемых групп.

Заключение. Учитывая несомненную роль матричных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза, необходимы дальнейшие исследования с крупными выборками в различных популяциях.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, матричные металлопротеиназы, генетические полиморфизмы

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Морданов С.В., Александрина А.Д. Оценка полиморфизма генов матричной металлопротеиназы у больных с эндометриоидными кистами яичников. Гинекология. 2021; 23 (5): 407–412. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201057

ORIGINAL ARTICLE

Estimation of the polymorphism of matrix metal proteinase genes in patients with endometrioid ovarian cysts

Svetlana O. Dubrovina[✉], Iuliia D. Berlim, Marina A. Vovkochina, Sergei V. Mordanov, Anna D. Aleksandrina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To determine the association of the MMP-9 genetic polymorphism with the risk of developing endometrioid ovarian cysts (ECC).

Materials and methods. 55 women aged 19 to 47 were examined. 27 women underwent surgery for ECC (group 1). The control (group 2) consisted of 28 patients without endometriosis and operated because of tubal infertility. Single nucleotide polymorphism was investigated. Genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. We did not find statistically significant differences between the group of patients with ECF and the control group in terms of age – 29.0 (25.95; 33.1), 34.5 (29.3; 37.0); $p > 0.05$, body mass index – 21.2 (19.8; 22.6), 21.95 (20.4; 23.9), $p > 0.05$, age of menarche onset – 13.0 (12.95; 14.0), 13.0 (12.0; 14.0), $p > 0.05$, duration of menstrual bleeding – 5.0 (5.0; 5.0), 5.0 (5.0; 6.0), $p > 0.05$ for the 1st and 2nd groups, respectively; also dysmenorrhea (χ^2 0.019; $p = 0.8918$), the number of births (χ^2 3.441; $p = 0.3285$) and abortions (χ^2 2.822; $p = 0.0930$) in anamnesis. The frequencies of all studied genotypes of metalloproteinase MMP-9 C (-1562) T of the MMP9 gene in the group of patients with ECF and the control group are in Hardy-Weinberg equilibrium ($p = 0.99$, $p = 0.43$ for 1 and 2 group) which excludes differences in the distribution of genotype frequencies of polymorphic loci of MMP9 genes in the group of patients with ECF and the control group. However, the result could be influenced by the severity of the disease and the size of the study groups.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Берлим Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. консультативно-поликлиническим отд-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: juliaberlim@yandex.ru

Вовкочина Марина Ахмедовна – врач акушер-гинеколог гинекологического отд-ния НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: jordan-85@inbox.ru

Морданов Сергей Викторович – канд. мед. наук, зав. лабораторным отд. медико-генетического центра ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: Labmed@mail.ru

Александрина Анна Дмитриевна – врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anna221215@inbox.ru

[✉]Svetlana O. Dubrovina – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Iuliia D. Berlim – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: juliaberlim@yandex.ru

Marina A. Vovkochina – obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University. E-mail: jordan-85@inbox.ru

Sergei V. Mordanov – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: Labmed@mail.ru

Anna D. Aleksandrina – obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University. E-mail: anna221215@inbox.ru

Conclusion. Given the undoubted role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of genital endometriosis, further studies with large samples in various populations are needed.

Keywords: endometriotic cysts, matrix metalloproteinases, genetic polymorphism

For citation: Dubrovina SO, Berlina IuD, Vovkochina MA, Mordanov SV, Aleksandrina AD. Estimation of the polymorphism of matrix metal proteinase genes in patients with endometrioid ovarian cysts. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 407–412. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201057

Введение

В настоящее время эндометриоз, поражающий до 10% женщин репродуктивного возраста, является одним из самых значимых заболеваний в гинекологии. С момента первого упоминания об этом заболевании С. Rokitansky в 1860 г. интерес ученых к эндометриозу, обусловленный значимостью данного процесса, привел к пониманию лишь отдельных звеньев патогенеза [1].

Большинство авторов многочисленных исследований, посвященных развитию эндометриоза, пришли к выводу, что генетические факторы играют существенную роль в предрасположенности организма к формированию заболевания [2]. Эндометриоз передается по наследству как сложный генетический признак, при котором взаимодействие нескольких локусов генов между собой и с окружающей средой вызывает фенотипическое заболевание [3]. Это означает, что генетическая предрасположенность к эндометриозу варьирует среди людей в общей популяции.

Современные представления об эндометриозе основываются на изучении комплекса молекулярно-биологических процессов, составляющих основу пролиферации, апоптоза, инвазии и неоангиогенеза [4]. Подобно процессу инвазии злокачественной опухоли, инвазия и ремоделирование внеклеточного матрикса клетками эктопического эндометрия являются необходимыми этапами в формировании эндометриоидных гетеротопий. По данным J. Guo и соавт. (2015 г.) [5], индекс инвазии клеток из очагов перитонеального эндометриоза был выше, чем из нормальных клеток эндометрия у женщин, не страдающих заболеванием.

Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе генитального эндометриоза в настоящее время не вызывает сомнений, так как они вовлечены в инвазию гетеротопий в подлежащие ткани и неоангиогенез. По утверждению некоторых авторов [6], локальное повышение концентрации ММП способствует усилению адгезии и повышению инвазивной способности клеток эндометрия при ретроградной менструации, что поддерживает одну из концепций формирования эндометриоидных гетеротопий.

ММП представляют собой семейство внеклеточных цинксодержащих эндопептидаз, разрушающих базальные мембраны и внеклеточный матрикс при физиологических и патологических состояниях [7]. Некоторые из металлопротеиназ, такие как ММП-1, ММП-13, ММП-2, ММП-10, ММП-11, ММП-9, практически не экспрессируются в физиологических условиях. Увеличение уровня их экспрессии наблюдается при развитии патологического процесса (воспаление, опухолевый процесс, повреждение ткани и т.д.), и они начинают активно участвовать в этапах ремоделирования биологических структур [8].

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) – наиболее распространенная форма генетических изменений. Хорошо известно, что SNP в генах металлопротеиназ могут приводить к изменениям в их транскрипции и экспрессии и таким образом влиять на активность фермента [9]. Наиболее полиморфен ген ММП-9, кодирующий ММП-9 (желатиназу-В). Максимально исследован С>Т-полиморфизм в промоторном регионе (rs3918242), связанный с разным уровнем транскрипции и ассоциированный с неопластическими процессами и неоангиогенезом. Замена цитозина (С) на тимидин (Т) нарушает сайт связывания с ядерными белками [10].

Цель исследования – анализ связи полиморфных сайтов гена ММП-9 с развитием наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы

В исследование включили 55 пациенток, которых разделили на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ). В 1-ю группу вошли 27 женщин, которым выполнили оперативное вмешательство по поводу ЭКЯ в отделении гинекологии НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2018 по 2020 г. Во 2-ю (контрольную) группу включили 28 пациенток, прооперированных по поводу бесплодия трубного генеза и не страдающих эндометриозом.

У всех женщин исследовали SNP. Генотипирование осуществляли методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Участки промоторных регионов генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров, затем продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции («СибЭнзим», Новосибирск). Электрофорез проводили в 2% агарозном геле.

Материалы исследования подвергли статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик IBM Corporation) и пакета Statistica 12.5.

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Номинальные данные рассматривались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни.

Сопоставление номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Полученное значение точного критерия Фишера при $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, $p < 0,05$ – об их наличии.

Результаты и обсуждение

У всех пациенток 1-й группы отмечалось одностороннее поражение яичников. Эндометриомы диагностировали во время ультразвукового исследования, при этом размеры

Таблица 1. Распределение различных параметров пациенток в исследуемых группах

Table 1. Distribution of various patient parameters in the study groups

	Группа			
	1-я (n=27)		2-я (n=28)	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Возраст, лет	29,0	25,95; 33,1	34,5	29,3; 37,0
ИМТ	21,2	19,8; 22,6	21,95	20,4; 23,9
Возраст наступления менархе	13,0	12,95; 14,0	13,0	12,0; 14,0
Длительность менструального кровотечения, дни	5,0	5,0; 5,0	5,0	5,0; 6,0

ДИ – доверительный интервал.

кист в среднем составили 4,25 (3,2; 6,3) см. Наличие ЭКЯ явилось показанием к оперативному вмешательству в объеме удаления кисты, разъединения спаек, при необходимости производилось иссечение очагов поверхностного эндометриоза. Согласно классификации Американского общества фертильности у 25 (93%) женщин во время лапароскопии диагностировали III стадию распространения эндометриоза, а у 2 (7%) – IV стадию тяжести исследуемого процесса.

Возраст исследуемых пациенток варьировал от 19 до 47 лет. Me возраста больных ЭКЯ 1-й группы составила 29,0 (25,95; 33,1) года и значимо не отличалась от Me возраста пациенток 2-й – 34,5 (29,3; 37,0) года ($p>0,05$); табл. 1, рис. 1.

Проведенный анализ индекса массы тела (ИМТ) женщин, вошедших в исследование, показал, что значимых различий между анализируемыми группами не выявили. В 1-й группе Me показателя ИМТ составила 21,2 (19,8; 22,6), во 2-й – 21,95 (20,4; 23,9); см. табл. 1, рис. 1.

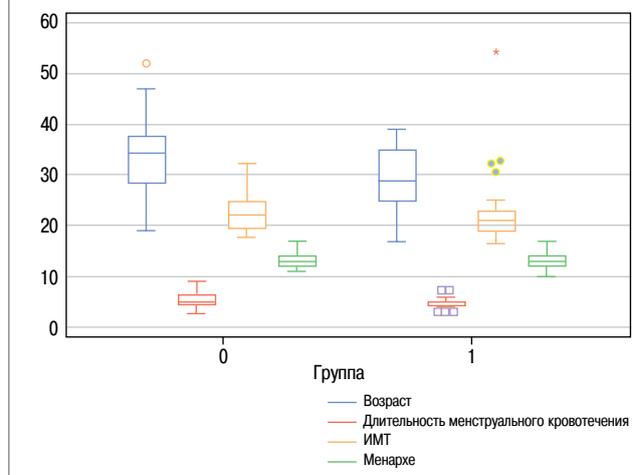
Такие параметры, как возраст наступления менархе и длительность менструального кровотечения, также вошли в оценку менструальной функции больных с ЭКЯ и пациенток контрольной группы. Проведенный анализ выявил, что возраст менархе у пациенток 1 и 2-й группы колебался от 10 до 17 лет, продолжительность менструального кровотечения составляла в среднем 5 дней (рис. 4), при этом статистически значимых различий Me этих показателей не отметили ($p>0,05$); см. табл. 1, рис. 1.

При анализе других показателей менструальной и репродуктивной функций у пациенток с ЭКЯ и женщин контрольной группы статистически значимые различия не обнаружены. Все рассматриваемые показатели представлены в табл. 2.

Для оценки значимости различных вариантов генотипов в вероятности наступления определенного исхода применялся метод «Дерево решений» (рис. 2). В результате произведенных расчетов сделан вывод, что возникновение ЭКЯ

Рис. 1. Распределение различных параметров пациенток в исследуемых группах.

Fig. 1. Distribution of various patient parameters in the study groups.



возможно предположить у пациенток с генотипом СС и ИМТ>29,6 (узел 4 на рис. 2), а также у женщин в возрасте старше 22 лет с генотипом СС, ИМТ≤22,95 и длительностью менструального кровотечения менее 6,5 дня (узел 14 на рис. 2). Такой же вероятный исход можно ожидать у пациенток с генотипом СТ или ТТ, не страдающих альгодисменореей и имеющих длительность менструального кровотечения более 3,5 дня (узел 10 на рис. 2). Чувствительность и специфичность этого вывода составляет 81 и 96% соответственно.

Узел 4

Генотип СС
ИМТ>29,6

Узел 14

Генотип СС
ИМТ≤29,6
Длительность менструального кровотечения <6,5 дня
Возраст >22 лет

Узел 10

Генотип СС или ТТ
Альгодисменорея = 0
Длительность менструального кровотечения >3,5 дня

При этом следует сделать вывод, что вариант генотипа имеет наименьшую значимость при определении возможности развития ЭКЯ (рис. 3).

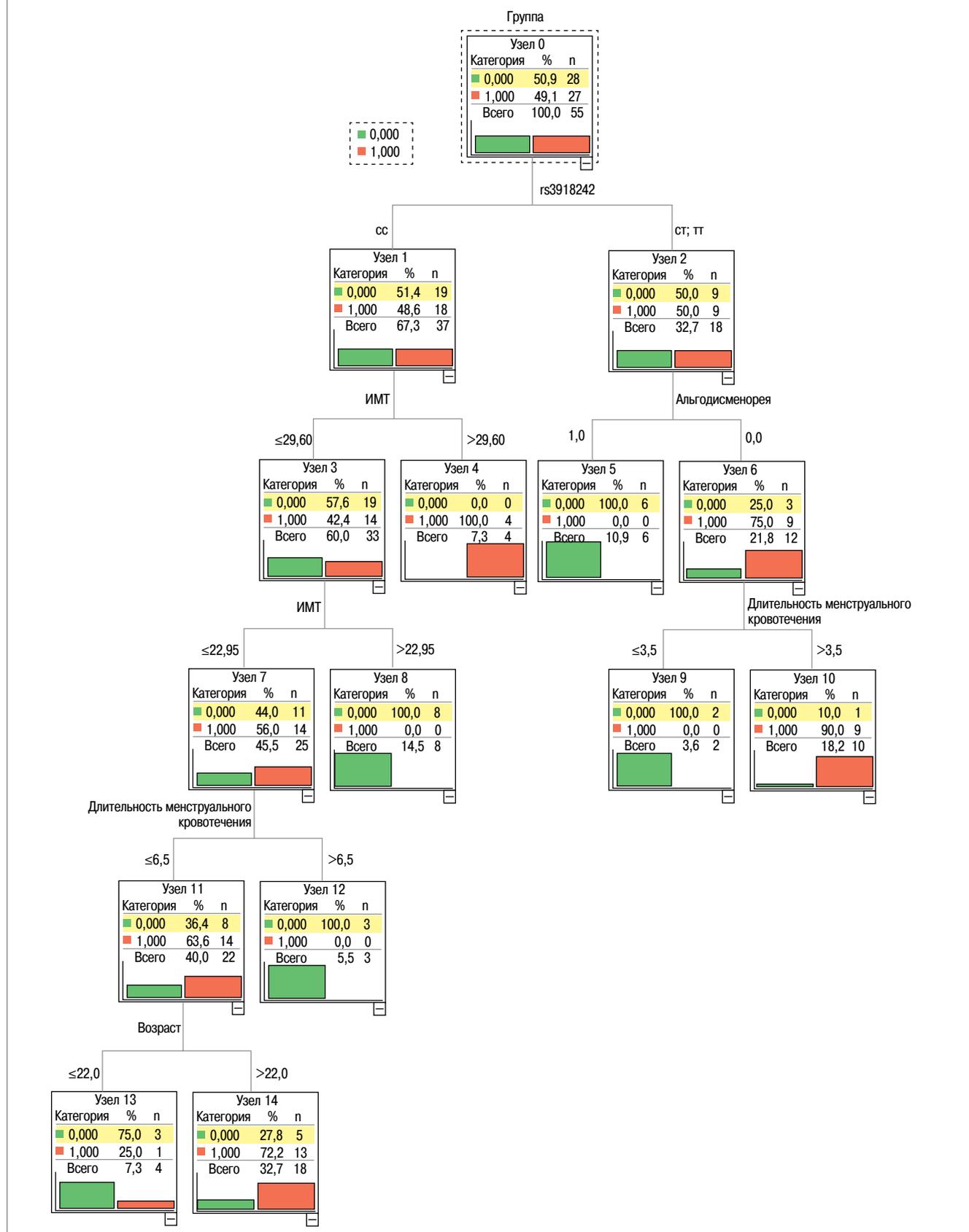
Таблица 2. Распределение различных параметров пациенток в исследуемых группах

Table 2. Distribution of various patient parameters in the study groups

Группа	Число	Аборты		Альгодисменорея		Роды				Время установления регулярного цикла	
		нет	да	нет	да	нет	1	2	3	сразу	нет
1-я	27 (49,1%)	22	5	14	13	19	6	1	1	5	23
2-я	28 (50,9%)	17	11	14	14	13	10	2	3	4	23
χ^2		2,822		0,019		3,441				0,091	
p		0,0930		0,8918		0,3285				0,7626	

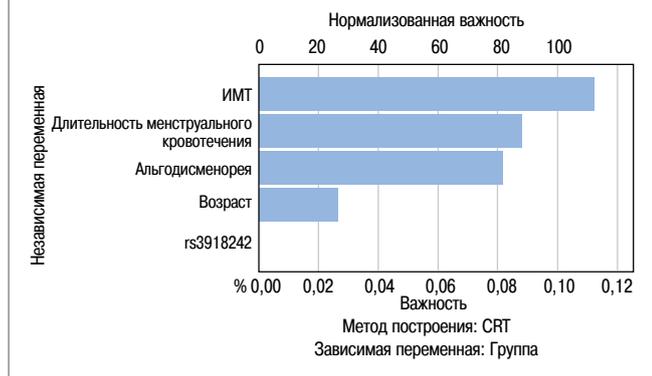
Рис. 2. «Дерево решений» для классификации групп.

Fig. 2. "Decision tree" for classifying groups.



Для оценки диагностической значимости номинальных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности его наступления, рассчитанной с

помощью «Дерева решений», применялся метод анализа ROC-кривых. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значения площади

Рис. 3. Нормализованная важность.**Fig. 3. Normalized importance.**

под ROC-кривой ($AUC=0,924$), что свидетельствует о высокой прогностической силе полученной модели (см. рис. 4).

Частоты всех исследованных авторами генотипов металлопротеиназы ММР-9 С(-1562)Т гена ММР-9 в группе пациенток с ЭКЯ и группе контроля находятся в равновесии Харди-Вайнберга ($p=0,99$ и $0,43$ для 1 и 2-й группы соответственно); рис. 5.

Заключение

ММР-9 является важным ферментом в процессе деградации базальной мембраны, в первую очередь коллагена IV типа и желатинов, а также обладает протеолитической активностью в отношении протеогликанового ядра и эластина [11]. Предыдущие эксперименты показали, что ММР-9 в эктопическом эндометрии значительно выше, чем в эутопическом [12, 13]. Эта повышенная экспрессия может быть одной из причин инвазивных свойств эндометрия, приводящих к развитию эндометриоза [12, 13].

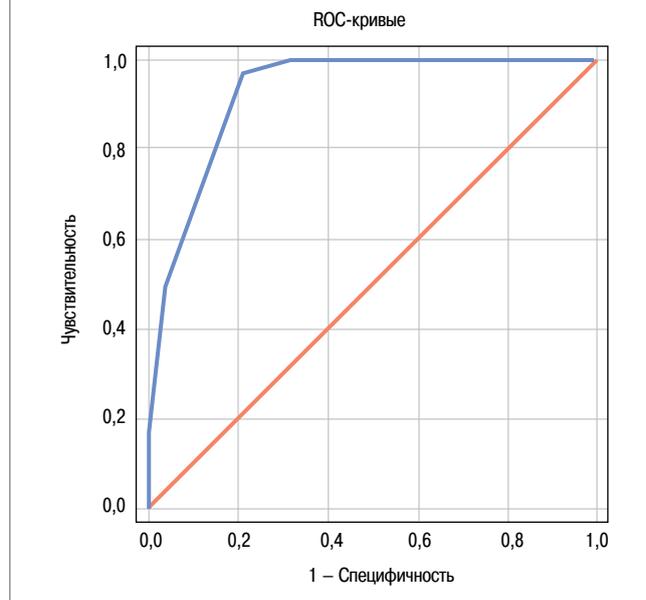
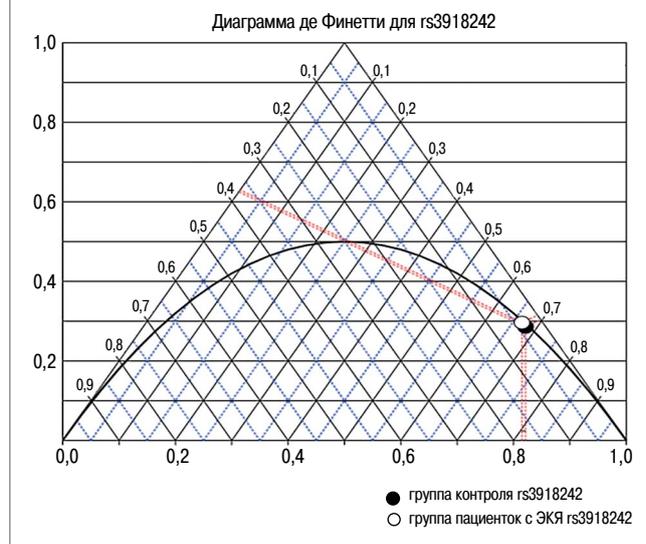
В настоящее время не существует единого мнения о роли генов ММР в патогенезе эндометриоза. По мнению одних авторов, ассоциация полиморфных вариантов этих генов выявляется с развитием наружного генитального эндометриоза [14], другие же исследователи категорически ее отрицают [15].

Недавно идентифицировали несколько полиморфизмов в гене ММР-9. Сообщалось о замене С>Т в положении -1562 перед сайтом инициации транскрипции ММР-9 [16]. Исследования *in vitro* показали, что варианты -1562Т ММР-9 ассоциированы с повышенной активностью промотора за счет потери сайта связывания белка-репрессора транскрипции.

В результате исследования авторы не выявили различия в распределении частот генотипов полиморфных локусов генов ММР-9 в группе пациенток с ЭКЯ и контрольной группе.

Большой метаанализ 2016 г. [2] также показал отсутствие значимой связи между полиморфизмом ММР-9(-1562)С>Т (rs3918242) и риском развития эндометриоза в общей популяции. Однако, по результатам работы М. Saare и соавт. [17], выявлена значимая связь между частотой генотипов Т/Т или Т/С и стадиями эндометриоза (в частности, III и IV) у европеоидов. Это позволяет предположить, что такие факторы, как тяжесть заболевания, популяционные различия, численность исследуемых групп могут быть причинами расхождения между исследованиями.

Роль ММР в патогенезе генитального эндометриоза не вызывает сомнений. Известно, что ММРы вовлечены в два наиболее сложных этапа развития эндометриозидных гете-

Рис. 4. ROC-кривая, отражающая прогностическую силу модели.**Fig. 4. ROC-curve that represents the predictive power of a model.****Рис. 5. Диаграмма де Финетти, отражающая равновесие Харди-Вайнберга.****Fig. 5. De Finetti diagram that reflects Hardy-Weinberg equilibrium.**

ротопий: инвазию клеток в подлежащие ткани и неоангиогенез. По мнению авторов статьи, необходимо проводить дальнейшие исследования с более крупными выборками в различных популяциях для выявления роли полиморфизма ММР-9 в риске развития различных форм эндометриоза, а также с целью прогнозирования тяжести заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Hufnagel D, Li F, Cosar E, et al. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2015;33(5):333-40.

2. Yang H, Liu J, Fan Y, et al. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: A Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:174-88. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.08.015
3. Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1034:284-99.
4. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Эндометриоз (современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозного лечения). *PMЖ.* 2010;4(18):171-5 [Marchenko LA, Iliina LM. Endometrioz (sovremenniy vzgliad na etiopatogenez i perspektivy medikamentoznogo lecheniia). *RMZh.* 2010;4(18):171-5 (in Russian)].
5. Guo J, Gao J, Yu X, et al. Expression of DJ-1 and mTOR in Eutopic and Ectopic Endometria of Patients with Endometriosis and Adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):195-200.
6. Liu H, Jiang Y, Jin X, et al. CAPN 7 promotes the migration and invasion of human endometrial stromal cell by regulating matrix metalloproteinase 2 activity. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2013;11:64.
7. Nanni S, Melandri G, Hanemaaijer R, et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms. *Transl Res.* 2007;149(3):137-44.
8. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(4):266-79 [Shadrina AS, Plieva IaZ, Kushlinski DN, et al. Klassifikatsiia, reguliatsiia aktivnosti, geneticheskii polimorfizm matriksnykh metalloproteinaz v norme i pri patologii. *Almanakh klinicheskoi meditsiny.* 2017;45(4):266-79 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
9. Matsuzaki S, Maleysson E, Darcha C. Analysis of matrix metalloproteinase-7 expression in eutopic and ectopic endometrium samples from patients with different forms of endometriosis. *Hum Reprod.* 2010;25(3):742-50.
10. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99(14):1788-94.
11. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(2):197-250.
12. Chung HW, Lee JY, Moon HS, et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril.* 2002;78(4):787-95.
13. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Арешян К.А., Гаджибекова Н.Б. Сравнительная характеристика эутопического и эктопического эндометрия при эндометриозных кистах яичников с нормальным эндометрием. *Проблемы репродукции.* 2018;24(6):108-12 [Dubrovina SO, Berlim IuD, Areshian KA, Gadzhibekova NB. Sravnitelnaia kharakteristika eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriia pri endometrioidnykh kistakh iaichnikov s normalnym endometriem. *Problemy reproduksii.* 2018;24(6):108-12 (in Russian)].
14. 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;11(6):423-7.
15. Ferrari MM, Biondi ML, Rossi G, et al. Analysis of two polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinase 1 and 3 genes in women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(2):212-7.
16. Samanoudy EA, Monir R, Badawy A, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B and C viruses. *Genetics and Molecular Research.* 2014;13(3):8025-34.
17. Saare M, Lamp M, Kaart T, et al. Polymorphisms in MMP-2 and MMP-9 promoter regions are associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1560-3.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU