

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

**Филипенкова Т.Е.¹, Щербакова Л.Н.^{1,2}, Балацкий А.В.^{2,3}, Самоходская Л.М.²,
Алексеевкова М.В.^{1,2}, Панина О.Б.^{1,2}**

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

¹ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы», 117152, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, 121552, Россия

Для корреспонденции: Филипенкова Татьяна Евгеньевна, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ», 117152, г. Москва, e-mail: arvensa@list.ru

Цель исследования — оценка ассоциации полиморфизма генов матричной металлопротеиназы 2 (MMP2), MMP3, MMP9, урокиназного активатора плазминогена (PLAU) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) с возникновением бесплодия.

Материал и методы. Обследованы 84 женщины, планирующие беременность. У 47 из них через полгода беременность не наступила (1-я группа), у 37 беременность наступила и продолжалась более 22 нед (2-я группа). У всех пациенток проводили анализ наличия однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs2285052 и rs243865 гена MMP2, rs3025058 гена MMP3, rs17576 и rs3918242 гена MMP9, rs4065 и rs2227564 гена PLAU, rs1800469 гена TGF- $\beta 1$. Статистический анализ генетических ассоциаций выполняли с использованием программы SNPStats.

Результаты. Пациентки с наличием аллели А rs2285052 и аллели Т rs243865 гена MMP2 имели повышенный риск бесплодия (для rs2285052 в группе пациенток без наступления беременности частота генотипов СС 27,7%, АС 51,1%, АА 21,3%; в группе беременных — СС 54%, АС 40,5%, АА 5,4%; для rs243865 в группе пациенток без наступления беременности частота генотипов СС 57,5%, СТ 40,4%, ТТ 2,1%; в группе беременных — СС 81,1%, СТ 18,9%, ТТ 0%). При лог-аддитивном варианте наследования ОШ (95% ДИ) составило 0,38 (0,19–0,77) ($p = 0,0043$) для rs2285052 и 0,32 (0,12–0,84) ($p = 0,015$) для rs243865.

Не выявлено статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по частоте аллелей rs3025058 гена MMP3, rs17576 и rs3918242 гена MMP9, rs4065 и rs2227564 гена PLAU, rs1800469 гена TGF- $\beta 1$.

Заключение. В исследуемой выборке пациенток с риском бесплодия были ассоциированы SNP rs2285052 и rs243865 гена MMP2: наличие аллели А rs2285052 и аллели Т rs243865 гена MMP2 связано с повышенным риском бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие; однонуклеотидный аллельный полиморфизм; матричная металлопротеиназа; урокиназный активатор плазминогена; трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

Для цитирования: Филипенкова Т.Е., Щербакова Л.Н., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Алексеевкова М.В., Панина О.Б. Полиморфизм генов, влияющих на ремоделирование соединительной ткани, у пациенток с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирёва.* 2020;7(3):158–164. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-158-164>

**Filipenkova T.E.¹, Shcherbakova L.N.^{1,2}, Balatskiy A.V.^{2,3}, Samokhodskaya L.M.²,
Alekseyenkova M.V.^{1,2}, Panina O.B.^{1,2}**

POLYMORPHISM OF GENES AFFECTING REMODELING OF CONNECTIVE TISSUE, IN PATIENTS WITH INFERTILITY

¹Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow Department of Health, 117152, Moscow, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation;

³National Medical Research Center of Cardiology, 121552, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the association of gene polymorphism of matrix metalloproteinase 2 (MMP2), MMP3, MMP9, urokinase plasminogen activator (PLAU) and transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) with the occurrence of infertility.

Material and methods. 84 women planning pregnancy were examined. Of these, 47 did not become pregnant in six months (the first group), 37 had a pregnancy, and lasted more than 22 weeks (second group). The single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene, rs3025058 of the MMP3 gene, rs17576 and rs3918242 of the MMP9 gene, rs4065 and rs2227564 of the PLAU gene, rs1800469 of the TGF gene were analyzed in all patients. Statistical analysis of genetic associations was carried out using the SNPStats program.

Results. Patients with the A allele rs2285052 and the T allele rs243865 of the MMP2 gene had an increased risk of infertility (for rs2285052 in the group of patients without pregnancy, CC 27.7%, AC 51.1%, AA 21.3%; in the pregnant group CC 54%, AC 40.5%, AA 5.4%; for rs 243865 in the group of patients without pregnancy CC 57.5%, CT 40.4%, TT 2.1%; in the pregnant group CC 81.1%, CT 18.9%, TT 0%). With the log-additive variant of inheritance, the OR (95% CI) was 0.38 (0.19–0.77) ($p = 0.0043$) for rs2285052 and 0.32 (0.12–0.84) ($p = 0.015$) for rs243865.

No statistically significant differences were found between the main group and the comparison group in allele frequencies rs3025058 of the MMP3 gene, rs17576 and rs3918242 of the MMP9 gene, rs4065 and rs2227564 of the PLAU gene, rs1800469 of the TGF- $\beta 1$ gene.

Conclusions. In the studied sample of patients SNPs rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene were associated with a risk of infertility: the presence of the A allele rs2285052 and the T allele rs243865 of the MMP2 gene were associated with an increased risk of infertility.

Key words: infertility; single nucleotide allelic polymorphism; matrix metalloproteinase; urokinase plasminogen activator; transforming growth factor $\beta 1$.

For citation: Filipenkova T.E., Shcherbakova L.N., Balatskiy A.V., Samokhodskaya L.M., Alekseyenkova M.V., Panina O.B. Polymorphism of genes affecting remodeling of connective tissue, in patients with infertility. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):158–164. (In Russ.) DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-158-164>

For correspondence: Tatiana E. Filipenkova, Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow Department of Health, 117152, Moscow, Russian Federation, e-mail: arvensa@list.ru

Information about authors:

Filipenkova T.E., <https://orcid.org/0000-0003-1443-8671>
Shcherbakova L.N., <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>
Balatskiy A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6694-2231>
Samokhodskaya L.M., <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>
Alekseyenkova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-1910-6940>
Panina O.B., <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>

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

Acknowledgment. The research was carried out within the framework of the state task of the Lomonosov Moscow State University and using equipment purchased under the program of scientific development of the Lomonosov Moscow State University.

Received 22.06.2020

Accepted 23.07.2020

Введение

Бесплодие супружеской пары — огромная медицинская и социальная проблема. К основным причинам женского бесплодия относятся нарушение овуляции, непроходимость маточных труб, наружный генитальный эндометриоз, снижение имплантационной способности эндометрия. Особую сложность для врачей-репродуктологов представляют пациентки с бесплодием неясного генеза, которое встречается примерно у 30% бесплодных пар при стандартном обследовании [1]. Актуальным и перспективным направлением является изучение полиморфизма генов, которые, возможно, определяют бесплодие у этих пациенток. В предыдущих исследованиях показано, что причиной инфертильности у пациенток с бесплодием неясного генеза могут быть однонуклеотидные полиморфизмы генов, предрасполагающих к нарушению ангиогенеза, развитию тромбофилии и вызывающих нарушение кровоснабжения эндометрия и процесса имплантации [2].

Зарубежные и отечественные исследования последних лет свидетельствуют о значении в реализации репродуктивной функции у женщин факторов, регулирующих ремоделирование соединительной ткани. К ним относятся, в том числе, гены семейства матриксных металлопротеиназ (ММР), урокиназного активатора плазминогена (uPA), трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

Семейство генов матриксных металлопротеиназ, ответственных за деградацию/ремоделирование внеклеточного матрикса, играет огромную роль в процессах пролиферации, миграции, апоптоза, ангиогенеза [3] и участвует во многих этапах менструального цикла и имплантации: в восстановлении эндометрия после менструации, формировании спиральных артерий, инвазии трофобласта и плацентации [4]. В настоящее время значимость полиморфизмов генов *MMP* (rs243865 гена *MMP2*, rs3025058 гена *MMP3*, rs17576 и rs3918242 гена *MMP9*) установлена при таких заболеваниях, как преэклампсия [4], ишемический инсульт [5], наружный генитальный эндометриоз [6], невынашивание беременности [7] и др.

Урокиназный активатор плазминогена (uPA) — протеолитический фермент, прямой активатор плазминогена, фибринолитик, играет основную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции и пролиферации, участвует в ремоделировании стенки сосуда после повреждения и в ангиогенезе [8]. Плазминовая система опосредованно через активацию каскада *MMP* может влиять на деградацию эластина и коллагена [9]. Белок-предшественник uPA, проурокиназа, кодируется геном урокиназного активатора плазминогена (*PLAU*). Влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *PLAU* (rs4065 и rs2227564) описано при ряде серьезных заболеваний: инфаркте миокарда [10], ишемической болезни сердца [11], онкологических заболеваниях [12] и др.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) — многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции роста и дифференцировке клеток, иммунорегуляции и формировании внеклеточного матрикса [13]. TGF- $\beta 1$ является ключевым регулятором инвазии трофобласта в эндометрий [14]. Наличие SNP rs1800469 гена *TGF- $\beta 1$* может быть связано с развитием инфаркта миокарда [15], преэклампсии [16] и онкологических заболеваний, в том числе рака эндометрия [17]. Генотип ТТ rs1800469 гена *TGF- $\beta 1$* ассоциирован с повышенным риском эндометриоз-ассоциированного бесплодия [18] и сниженным риском синдрома поликистозных яичников [19].

Несмотря на значимость для реализации репродуктивной функции белков, «управляющих» соединительной тканью, внеклеточным матриксом, значение полиморфизмов их генов при бесплодии на данный момент практически не изучено. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка ассоциации полиморфизмов генов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9*, *PLAU* и *TGF- $\beta 1$* с возникновением бесплодия.

Материал и методы

Работа проводилась на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Клинический материал получен

у пациенток Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы.

В проспективное исследование включены 84 женщины, планирующие беременность; им проведено клиничко-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование на 5–7-й и 20–25-й день менструального цикла, выполнен забор венозной крови с извлечением ДНК; проведён опрос пациенток спустя 6 и 18 мес.

Критериями включения в исследуемую группу было наличие активной половой жизни без использования методов контрацепции в течение 6 мес после обследования; регулярный менструальный цикл с наличием овуляции; нормальная спермограмма у постоянного партнёра пациентки; возраст в диапазоне 18–42 лет.

Из исследования *исключены* пациентки с крупными миоматозными/аденомиозными узлами (больше 2,5 см в диаметре) или узлами с субмукозной локализацией; патологией эндометрия; непроходимостью маточных труб; пороками развития половых органов; распространёнными формами эндометриоза; тяжёлыми соматическими заболеваниями; прерыванием настоящей беременности до 12 недель.

Проведён опрос пациенток о наступлении беременности; в зависимости от факта наступления беременности сформированы 2 группы: 1-я группа — 47 (55,95%) пациенток без наступления беременности через 6 мес после обследования; 2-я группа — 37 (44,05%) пациенток с беременностью, продолжавшейся более 22 недель.

Возраст пациенток варьировал в диапазоне 22–42 лет, при этом средний возраст пациенток 1-й группы составил 32,6 года ($\pm 4,4$ года), 2-й группы — 31,9 года ($\pm 4,5$ года), без достоверных различий между группами.

В анамнезе у пациенток, у которых беременность через 6 мес после обследования не наступила (1-я группа), бесплодие отмечено у 61,70% женщин (у 31,91% первичное и у 29,79% вторичное), невынашивание беременности — у 27,66% пациенток. Одни или более роды имели 23,40% пациенток, при этом у 17,02% роды были своевременными и закончились рождением здорового ребёнка. Среди осложнений предыдущей беременности выявлены антенатальная гибель плода — у 10,63%, и задержка роста плода (ЗРП) — у 2,12%. В гинекологическом анамнезе пациенток обращает на себя внимание высокое число выскабливаний матки, которое проведено у 55,32% женщин. 19,14% пациенток были здоровы и обследованы при планировании беременности.

В анамнезе пациенток с наступившей беременностью (2-я группа) отмечалась меньшая по сравнению с 1-й группой частота бесплодия (у 16,20% первичное, у 2,70% вторичное). Невынашивание беременности выявляли примерно у такого же числа пациенток — у 35,14%. Роды в анамнезе имели 45,94% женщин (при этом у 32,43% роды были своевременными и закончились рождением здорового ребёнка), что практически в два раза больше в сравнении с 1-й группой. Однако у пациенток с наступившей беременностью несколько чаще наблюдались осложнения предыдущей беремен-

Таблица 1

Перечень изученных полиморфизмов

Ген	Идентификатор	Полиморфизм
<i>PLAU</i>	rs4065	C/T - 3'UTR
<i>PLAU</i>	rs2227564	7240C/T (Pro141Leu)
<i>MMP2</i>	rs2285052	-955C/A
<i>MMP2</i>	rs243865	-1306 C/T
<i>MMP3</i>	rs3025058	-1171 5A/6A
<i>MMP9</i>	rs17576	c836G/A, p.279 Q/ R
<i>MMP9</i>	rs3918242	-1562 C/T
<i>TGFβ1</i>	rs1800469	-509 C/T

ности: антенатальная гибель плода отмечена у 21,62% (по сравнению с 10,63% в 1-й группе), ЗРП — у 13,51% (по сравнению с 2,12%). Выскабливания матки в анамнезе имели 70,27% обследованных; 43,24% пациенток были здоровы и не имели отягощающих моментов акушерско-гинекологического анамнеза (в 1-й группе здоровыми были 19,14%).

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени наборами фирмы «ДНК-Технология» согласно рекомендации производителя. В качестве потенциальных молекулярно-генетических предикторов инфертильности выбраны следующие однонуклеотидные генные полиморфизмы (табл. 1).

Статистический анализ генетических ассоциаций проводился с использованием программы SNPSStats [20]. Для сравнения выявленных и ожидаемых частот генотипов рассчитывали равновесие Харди–Вайнберга по критерию χ^2 с одной степенью свободы. Для оценки риска, связанного с тем или иным генотипом или аллелью, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Расчёт ОШ проводили в соответствии с пятью известными моделями наследственности (кодминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная). Выбор наиболее вероятной модели проводился в соответствии с информационным критерием Акаике (ИКА); модель с наименьшим значением ИКА определялась как наиболее вероятная.

Результаты

Распределение полиморфных вариантов гена *MMP2* представлено в таблицах 2 и 3.

В результате проведённого анализа выявлена ассоциация SNP -955C/A (rs2285052) гена *MMP2* с отсутствием наступления беременности. У пациенток с бесплодием значимо чаще встречается минорная аллель А в составе АА-генотипа: в группе пациенток без наступления беременности генотип АА встречался в 21,3% случаев, в контрольной — в 5,4% ($p < 0,05$), СА-генотип — у 51,1 и 40,5% соответственно. Наиболее соответствующей полученным результатам являлась лог-аддитивная модель наследования, с увеличением шансов развития бесплодия в 2,63 раза для генотипа АС по

Таблица 2

Частота генотипов rs2285052 MMP2

Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
Кодоминантная	C/C	13 (27,7%)	20 (54%)	1,00	0,016	113
	A/C	24 (51,1%)	15 (40,5%)	0,41 (0,16–1,05)		
	A/A	10 (21,3%)	2 (5,4%)	0,13 (0,02–0,69)		
Доминантная	C/C	13 (27,7%)	20 (54%)	1,00	0,014	113,2
	A/C-A/A	34 (72,3%)	17 (46,0%)	0,33 (0,13–0,81)		
Рецессивная	C/C-A/C	37 (78,7%)	35 (94,6%)	1,00	0,03	114,6
	A/A	10 (21,3%)	2 (5,4%)	0,21 (0,04–1,03)		
Сверхдоминантная	C/C-A/A	23 (48,9%)	22 (59,5%)	1,00	0,34	118,3
	A/C	24 (51,1%)	15 (40,5%)	0,65 (0,27–1,56)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,38 (0,19–0,77)	0,0043	111,1

Таблица 3

Частота генотипов rs243865 MMP2 в исследуемых группах

Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
Кодоминантная	C/C	27 (57,5%)	30 (81,1%)	1,00	0,047	115,2
	C/T	19 (40,4%)	7 (18,9%)	0,33 (0,12–0,91)		
	T/T	1 (2,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00–NA)		
Доминантная	C/C	27 (57,5%)	30 (81,1%)	1,00	0,019	113,8
	C/T-T/T	20 (42,5%)	7 (18,9%)	0,32 (0,12–0,86)		
Рецессивная	C/C-C/T	46 (97,9%)	37 (100%)	1,00	0,28	118,1
	T/T	1 (2,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00–NA)		
Сверхдоминантная	C/C-T/T	28 (59,6%)	30 (81,1%)	1,00	0,031	114,6
	C/T	19 (40,4%)	7 (18,9%)	0,34 (0,13–0,94)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,32 (0,12–0,84)	0,015	113,4

сравнению с CC и для генотипа AA по сравнению с AC ($p = 0,0043$).

В настоящем исследовании также установлена ассоциация SNP -1306 C/T (rs243865) гена *MMP2* с отсутствием наступления беременности. У пациенток с бесплодием чаще встречается минорная аллель T, причём не только в гомозиготной TT-форме, но и в гетерозиготном CT-носителе. Носительство аллели T ассоциировано с увеличением шансов бесплодия в 3,13 раза.

При сравнении частот аллелей SNP rs3025058 гена *MMP3*, rs17576 и rs3918242 гена *MMP9*, rs1800469 гена *TGF-β1*, rs4065 и rs2227564 гена *PLAU* в группах не было получено статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения (табл. 4).

Таким образом, обнаружено, что пациентки, являющиеся носительницами аллели A rs2285052 и аллели T rs243865 гена *MMP2* имеют повышенный риск бесплодия.

Обсуждение

MMP имеют огромное значение для реализации репродуктивной функции у женщин. MMP2, способ-

ная расщеплять компоненты внеклеточного матрикса, в том числе коллаген IV типа эндометрия (главный компонент базальных мембран), увеличивает миграционную способность клеток трофобласта и, регулируя ангиогенез, влияет на вынашивание беременности [21, 22]. MMP2 воздействует на ангиогенез посредством дегградации базальных мембран, а также может ингибировать ангиогенез путём превращения плазминогена в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз клеток эндотелия [23]. MMP2 также регулирует агрегацию тромбоцитов [24] и влияет на процесс воспаления, регулируя физические барьеры (базальные мембраны) и модулируя провоспалительные цитокины и хемокины [25]. Нарушения этих процессов могут негативно повлиять на имплантацию и вынашивание беременности.

MMP также играют важную роль в работе яичников, принимая участие в фолликулогенезе, овуляции, формировании и регрессе жёлтого тела [26].

В данном исследовании обнаружена связь SNP -1306 C/T (rs243865) и -955C/A (rs2285052) гена *MMP2* с возникновением бесплодия.

Таблица 4

Частоты SNP, значимо не различавшиеся между группами

Ген	Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	
rs3025058 MMP3	Кодоминантная	-/-	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,51	
		-/A	25 (53,2%)	15 (40,5%)	0,60 (0,22–1,63)		
		A/A	9 (19,1%)	9 (24,3%)	1,00 (0,30–3,33)		
	Доминантная	-/-	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,46	
		-/A-A/A	34 (72,3%)	24 (64,9%)	0,71 (0,28–1,79)		
	Рецессивная	-/-A	38 (80,8%)	28 (75,7%)	1,00	0,57	
		A/A	9 (19,1%)	9 (24,3%)	1,36 (0,48–3,86)		
	Сверхдоминантная	-/-A/A	22 (46,8%)	22 (59,5%)	1,00	0,25	
		-/A	25 (53,2%)	15 (40,5%)	0,60 (0,25–1,43)		
		Лог-аддитивная	–	–	–	0,96 (0,52–1,74)	0,88
	rs17576 MMP9	Кодоминантная	A/A	21 (44,7%)	10 (27%)	1,00	0,18
			A/G	20 (42,5%)	23 (62,2%)	2,41 (0,92–6,32)	
G/G			6 (12,8%)	4 (10,8%)	1,40 (0,32–6,10)		
Доминантная		A/A	21 (44,7%)	10 (27%)	1,00	0,093	
		A/G-G/G	26 (55,3%)	27 (73%)	2,18 (0,86–5,50)		
Рецессивная		A/A-A/G	41 (87,2%)	33 (89,2%)	1,00	0,78	
		G/G	6 (12,8%)	4 (10,8%)	0,83 (0,22–3,18)		
Сверхдоминантная		A/A-G/G	27 (57,5%)	14 (37,8%)	1,00	0,073	
		A/G	20 (42,5%)	23 (62,2%)	2,22 (0,92–5,35)		
		Лог-аддитивная	–	–	–	1,45 (0,74–2,83)	0,27
rs3918242 MMP9			C/C	12 (25,5%)	14 (37,8%)	1,00	0,23
			C/T	35 (74,5%)	23 (62,2%)	0,56 (0,22–1,43)	
rs4065 , PLAU 3'-URT	Кодоминантная	C/C	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,54	
		C/T	22 (46,8%)	18 (48,6%)	0,82 (0,30–2,20)		
		T/T	12 (25,5%)	6 (16,2%)	0,50 (0,14–1,74)		
	Доминантная	C/C	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,46	
		C/T-T/T	34 (72,3%)	24 (64,9%)	0,71 (0,28–1,79)		
	Рецессивная	C/C-C/T	35 (74,5%)	31 (83,8%)	1,00	0,3	
		T/T	12 (25,5%)	6 (16,2%)	0,56 (0,19–1,68)		
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	25 (53,2%)	19 (51,4%)	1,00	0,87	
		C/T	22 (46,8%)	18 (48,6%)	1,08 (0,45–2,55)		
		Лог-аддитивная	–	–	–	0,72 (0,39–1,32)	0,29
	rs2227564 PLAU	Кодоминантная	C/C	30 (63,8%)	19 (51,4%)	1,00	0,51
			C/T	15 (31,9%)	16 (43,2%)	1,68 (0,68–4,18)	
T/T			2 (4,3%)	2 (5,4%)	1,58 (0,20–12,17)		
Доминантная		C/C	30 (63,8%)	19 (51,4%)	1,00	0,25	
		C/T-T/T	17 (36,2%)	18 (48,6%)	1,67 (0,70–4,02)		
Рецессивная		C/C-C/T	45 (95,7%)	35 (94,6%)	1,00	0,81	
		T/T	2 (4,3%)	2 (5,4%)	1,29 (0,17–9,59)		
Сверхдоминантная		C/C-T/T	32 (68,1%)	21 (56,8%)	1,00	0,29	
		C/T	15 (31,9%)	16 (43,2%)	1,63 (0,66–3,97)		
		Лог-аддитивная	–	–	–	1,49 (0,71–3,11)	0,29

Окончание табл. 4.

Ген	Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
rs1800469 TGF- β 1	Кодоминантная	C/C	22 (46,8%)	15 (40,5%)	1,00	0,84
		C/T	19 (40,4%)	17 (46%)	1,31 (0,52–3,32)	
		T/T	6 (12,8%)	5 (13,5%)	1,22 (0,31–4,74)	
	Доминантная	C/C	22 (46,8%)	15 (40,5%)	1,00	0,57
		C/T-T/T	25 (53,2%)	22 (59,5%)	1,29 (0,54–3,08)	
	Рецессивная	C/C-C/T	41 (87,2%)	32 (86,5%)	1,00	0,92
		T/T	6 (12,8%)	5 (13,5%)	1,07 (0,30–3,82)	
Сверхдоминантная	C/C-T/T	28 (59,6%)	20 (54%)	1,00	0,61	
	C/T	19 (40,4%)	17 (46%)	1,25 (0,52–2,99)		
Лог-аддитивная	–	–	–	–	1,16 (0,62–2,16)	0,64

Полиморфизм -1306 C/T (rs243865) гена *MMP2* в настоящее время хорошо изучен. Подтверждением его значимости являются результаты, полученные S.J. Price и соавт. [27]: в эксперименте на гладкомышечных клетках, клетках эпителия и макрофагах при наличии C-аллели в области -1306 C/T экспрессия гена *MMP2* была более чем в 2 раза выше, чем при наличии аллели T. Возможным механизмом, определяющим более высокую промоторную активность C-варианта, служит то, что фактор транскрипции SP1 связывается с ДНК в области полиморфного локуса с C-аллелью и не связывается при наличии аллели T [27]. Полученные нами данные о значимой роли SNP -1306 C/T для реализации репродуктивной функции соотносятся с выводами других авторов. Так, в китайской популяции СТ-генотип и T-аллель rs243865 значимо повышали риск невынашивания беременности (генотип СТ по сравнению с CC в 1,926 раза; аллель T по сравнению с C в 1,751 раза) [7]. В. Borghese и соавт. [28] отметили ассоциацию SNP -1306 C/T с эндометриозом, преимущественно глубокой инфильтративной формы.

Другой полиморфизм *MMP2*, -955 C/A, расположен в промоторной области гена *MMP2* и может влиять на промоторную активность [29]. S.J. Price и соавт. [27] изучали действие полиморфизма -955 C/A на 3 клеточных линиях: в макрофагах линии RAW264.7 при аллельном варианте C экспрессия белка *MMP2* была выше, чем при варианте A ($2,04 \pm 0,06$ и $1,50 \pm 0,18$ соответственно), а в эпителиальных клетках линии 293 и клетках гладкой мускулатуры (линия A10), наоборот, экспрессия белка *MMP2* была выше при аллельном варианте A ($6,0 \pm 0,60$ при аллели C и $7,53 \pm 0,93$ при аллели A в эпителиальных клетках и $9,94 \pm 1,03$ и $12,99 \pm 1,16$ соответственно в клетках гладкой мускулатуры). Таким образом, в разных тканях полиморфизм -955 C/A может иметь разное влияние на экспрессию белка *MMP2*, а в клетках миоэпителия и эндометрия роль его не изучена и, возможно, более значима. Кроме того, возможно наличие сцепленной с -955 C/A мутации, имеющей клиническое значение.

Несмотря на потенциальную значимость SNP -955 C/A (rs2285052) гена *MMP2*, влияние его на развитие различных заболеваний, в том числе репродуктивной сферы, в настоящий момент не изучено. S.J. Price и соавт. рассматривали полиморфизм -955 C/A как нейтральный [27]. Наше исследование является первым, показавшим возможную клиническую роль данного SNP.

В заключение нельзя не отметить, что изучение молекулярно-генетических механизмов, влияющих на женскую репродуктивную систему, является актуальным направлением современных исследований. Возможно, дальнейшее исследование мутаций в генах, влияющих на ремоделирование соединительной ткани, процессы пролиферации, миграции, апоптоза клеток, ангиогенеза, сможет помочь выявить причину проблемы при ранее «идиопатическом» женском бесплодии.

Таким образом, женское бесплодие ассоциировано с полиморфизмами генов, влияющих на ремоделирование соединительной ткани: наличие аллели A rs2285052 (-955C/A) и аллели T rs243865 (-1306 C/T) гена *MMP2* связано с повышенным риском бесплодия.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и с использованием оборудования, приобретённого по программе научного развития МГУ им. М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА
(пп. 1, 3–5, 7, 9–17, 19–29 см. REFERENCES)

- Белокурова М.В., Самоходская Л.М., Крамаренко М.П., Садекова О.Н., Панина О.Б., Савельева Г.М. и др. Аллельный полиморфизм генов ангиогенных факторов у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. *Вестник РУДН*. 2012;5:62-6.
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Швед Н.Ю., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Ассоциация полиморфизма генов матричных металлопротеиназ *MMP3* и *MMP9* с развитием генитального эндометриоза. *Генетика*. 2014;50(2):230-5.
- Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Меньшиков М.Ю., Степанова М.В., Ткачук В.А. Регуляция роста и ремоделирования кровеносных сосудов: уникальная роль урокиназы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2009;95(5):442-64.

18. Агаркова Т.А., Кублинский К.С., Меньшикова Н.С., Наследникова И.О., Евтущенко И.Д., Агаркова Л.А. и др. Полиморфизм генов цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(2):265-70.

REFERENCES

- Collins J.A., Van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility. *Hum. Reprod. Update*. 2004;10(4):309-16.
- Belokurova M.V., Samokhodskaya L.M., Kramarenko M.P., Sadekova O.N., Panina O.B., Savel'yeva G.M. et al. Allele gene polymorphism of angiogenesis factors at patients with repeated IVF failure. *Vestnik RUDN*. 2012;5:62-6. (In Russ.)
- Abdul-Muneer P.M., Pfister B.J., Haorah J., Chandra N. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Mol. Neurobiol*. 2016;53:6106-23.
- Sakowicz A., Lisowska M., Biesiada L., Rybak-Krzyszowska M., Gach A., Sakowicz B., et al. Association of maternal and fetal single-nucleotide polymorphisms in metalloproteinase (MMP1, MMP2, MMP3, and MMP9) genes with preeclampsia. *Dis. Markers*. 2018; 2018:1371425.
- Huang X., Ye Q., Zhang Z., Huang X., Zhu Z., Chen Y., et al. Association of matrix metalloproteinase-3 gene 5A/6A polymorphism with the recurrence of ischemic stroke: A prospective observational study. *Brain Res*. 2017;1674:55-61.
- Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Bezhenar' V.F., Shved N.Yu., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Association of matrix metalloproteinases' polymorphisms of MMP3 and MMP9 with development of genital endometriosis. *Genetika*. 2014;50(2):230-5. (In Russ.)
- Li L., Liu J., Qin S., Li R. The association of polymorphisms in promoter region of MMP2 and MMP9 with recurrent spontaneous abortion risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40): e12561.
- Parfenova E.V., Plekhanova O.S., Men'shikov M.Y., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. Regulation of growth and remodeling of blood vessels: the unique role of urokinase. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2009;95(5):442-64. (In Russ.)
- Katsuda S., Okada Y., Okada Y., Imai K., Nakanishi I. Matrix metalloproteinase-9 (92-kd gelatinase/type IV collagenase equals gelatinase B) can degrade arterial elastin. *Am. J. Pathol*. 1994;145(5):1208-18.
- Xu J., Li W., Bao X., Ding H., Chen J., Zhang W. et al. Association of putative functional variants in the PLAUR gene and the PLAUR gene with myocardial infarction. *Clin. Sci. (Lond)*. 2010;119(8):353-9.
- Duran J., Sánchez-Olavarría P., Mola M., Götzens V., Carballo J., Martín-Pelegrina E. et al. The PLAUR P141L single nucleotide polymorphism is associated with collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)*. 2014;67(7): 552-7.
- Zhong F., Yang X.C., Bu L.X., Li N.Y., Chen W.T. Single nucleotide polymorphisms in the u-PA gene are related to susceptibility to oral tongue squamous cell carcinoma in the northern Chinese Han population. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2013;14:781-4.
- Bowen J.M., Chamley L., Mitchell M.D., Keelan J.A. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta*. 2002; 23:239-56.
- Bischof P., Meisser A., Campana A. Mechanisms of endometrial control of trophoblast invasion. *J. Reprod. Fertil. Suppl*. 2000;55:65-71.
- Du L., Gong T., Yao M., Dai H., Ren H.G., Wang H. Contribution of the polymorphism rs1800469 of transforming growth factor β in the development of myocardial infarction: meta-analysis of 5460 cases and 8413 controls (MOOSE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e15946.
- Chen J., Tan W., Wang D., Zhao L., Gao H., Zhang N., Wang C. Association of Foxp3 and TGF- β 1 polymorphisms with pre-eclampsia risk in Chinese women. *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2019; 23(3):180-7.
- Yang L., Wang Y.J., Zheng L.Y., Jia Y.M., Chen Y.L., Chen L. et al. Genetic Polymorphisms of TGF β 1, TGFBR1, SNAI1 and TWIST1 are associated with endometrial cancer susceptibility in Chinese Han women. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155270.
- Agarkova T.A., Kublinskiy K.S., Men'shikova N.S., Naslednikova I.O., Evtushenko I.D., Agarkova L.A. et al. Polymorphism of the cytokines genes in endometriosis associated infertility. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2012;8(2):265-70. (In Russ.)
- Roh E.Y., Yoon J.H., Song E.Y., Kim J.J., Hwang K.R., Seo S.H., Shin S. Single nucleotide polymorphisms in the TGF- β 1 gene are associated with polycystic ovary syndrome susceptibility and characteristics: a study in Korean women. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2017; 34(1):139-47.
- Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15):1928-9.
- Salamonsen L.A. Role of proteases in implantation. *Rev. Reprod*. 1999;4(1):11-22.
- Jokimaa V., Oksjoki S., Kujari H., Vuorio E., Anttila L. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Hum. Reprod*. 2004;8:1111-6.
- O'Reilly M.S., Wiederschain D., Stetler-Stevenson W.G., Folkman J., Moses M.A. Regulation of angiostatin production by matrix metalloproteinase-2 in a model of concomitant resistance. *J. Biol. Chem*. 1999;274(41):29568-71.
- Fernandez-Patron C., Martinez-Cuesta M.A., Salas E., Sawicki G., Wozniak M., Radomski M.W. et al. Differential regulation of platelet aggregation by matrix metalloproteinase-9 and -2. *Thromb. Haemost.* 1999;82:1730-5.
- Parks W.C., Wilson C.L., Lopez-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2004;4:617-29.
- Hulboy D.L., Rudolph L.A., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol. Hum. Reprod*. 1997; 3:27-45.
- Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J. Biol. Chem*. 2001;276(10):7549-58.
- Borghese B., Chiche J.D., Vernerey D., Chenot C., Mir O., Bijaoui G. et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum. Reprod*. 2008;23(5):1207-13.
- Xu E., Xia X., Lu B., Xing X., Huang Q., Ma Y. et al. Association of matrix metalloproteinase-2 and -9 promoter polymorphisms with colorectal cancer in Chinese. *Mol. Carcinog*. 2007;46(11):924-9.

Поступила 22.06.2020

Принята к печати 23.07.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Филипенкова Татьяна Евгеньевна [Tat'yana E. Filipenkova]; адрес: 117152, г. Москва, Севастопольский пр-кт, д. 24а; [address: 117152, Moscow, the Sevastopol prospect, 24A, Russian Federation]; e-mail: arvensa@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1443-8671>

Щербакова Лия Ниязовна, к.м.н., доцент [Liya N. Shcherbakova, MD, Ph.D.], e-mail: liya.fbm@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>

Балацкий Александр Владимирович, к.м.н., доцент [Aleksandr V. Balatskiy, MD, Ph.D.], e-mail: balatsky@fbm.msu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6694-2231>

Самоходская Лариса Михайловна, к.м.н., доцент [Larisa M. Samokhodskaya, MD, Ph.D.], e-mail: slm61@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

Алексеевкова Мария Владимировна, к.м.н. [Mariya V. Alekseyenkova, MD, Ph.D.], e-mail: m.alexeeenkova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1910-6940>

Панина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Ol'ga B. Panina, MD, Ph.D., Professor], e-mail: olgapanina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>