



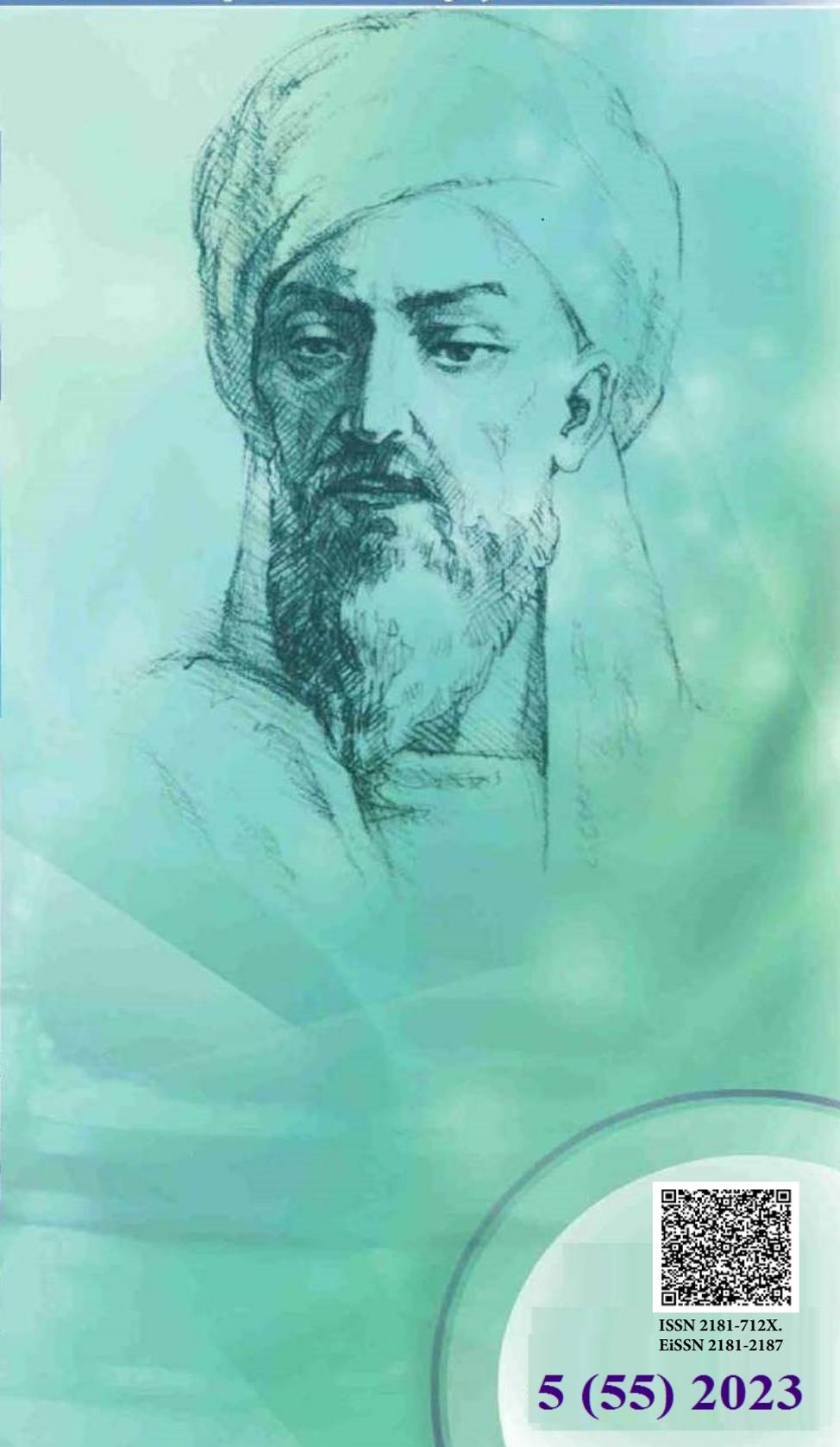
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (55) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М. . . В
. . . М В
. . . М В
Р. . . В
М.М. Р В
. . . В
М.М. В
С. . М Н В
. . М Н В
.М. М В
.М. М В
. . С Р В
. . Н Р В
. . Р В
. . Р В
Р. . . В
М.Н. М Н В
. . . Н В
.С. М В
. . . Н В
С. Н М Н В
. . . С Н Р В
С. . СМ В
. . . В
.М.М С В
.С.М С В
. . Н Р В
Н. . Н Р В
. . Р М В
. . Р В
С. . Р В
С. . . Р В
С. . . М Н В
. . С Р В
. . С В
. . С В В
. . . С Н В
М.М. В
. . . МР В
.М. МС В
. . . М Н В
Н. . РМ В
. . Р В
Н. . Р В
.Р. В
. . В
.С. С В
М. . . М В
. . . Р Н Р
DONG JINCHENG
ВВ. . Р
.М РН С
В. .М Р
В. . Р М В
.В. В Р
. . О В Р
. . . В Р
. . . РМ Н В
. . . В Р

Pro .Dr. URBANHAN MUSLUMOV Azer ai a
Pro .Dr. DENIZ UYA Germa y

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (55)

2023

май

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.04.2023, Accepted: 30.04.2023, Published: 10.05.2023.

УДК 616.14-007.64: 575.174.015.3;

**ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА RSL799750 ГЕНА MMP1 С
ФОРМИРОВАНИЕМ ВАРИКОЗНОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Яриев А.А. <https://orcid.org/0009-0001-9847-5498>

Эрматов Н.Ж. <https://orcid.org/0000-0002-9964-5962>

Сырдаринский филиал республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РСНЦЭМП) МЗ РУз Узбекистан, Сырдарьинская область, 120100, Гулистан, ул. ИБН СИНО, 13 тел: +998967 2265936, +998967 2264979

✓ *Резюме*

В нашей работе описываются результаты исследования ассоциации гена MMP1 и в частности его полиморфного локуса 1607 INSG (RSL799750) с развитием вбнк и её осложнений. Цель исследования. Определение значения полиморфизма RSL799750 гена MMP1 в развитии варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) и ее urgentных осложнений. Материалы и методы. Всего в исследовании были задействовано 316 человек, из которых 161 были включены в основную и 155 в контрольную группы. Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607 INSG (RSL799750) в ГЕНЕ MMP1 на наличие различий в группе пациентов с варикозной болезнью и контрольной выборке было установлено, что выявление гомозиготного мутантного генотипа 2G/2G повышает риск развития венозного тромбоза более чем в 2 раза.

Выводы: 1G-аллель полиморфизма 1607 INSG в гене MMP1 является протективным, по отношению к наследственной предрасположенности к варикозной болезни и флеботромбозам и к развитию варикозной болезни; установлена ассоциация 2G-аллеля полиморфизма 1607 INSG в гене MMP1 ассоциирована с наследственной предрасположенностью к развитию варикозной болезни и флеботромбозам и с развитием варикозной болезни; мутантный генотип 2G/2G полиморфизма 1607 INSG в гене MMP1 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к развитию к развитию варикозной болезни и флеботромбозам и выявлена ассоциация с развитием варикозной болезни.

Ключевые слова: гена MMP1, 1607 INSG, RSL799750, варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК), осложнения, мутантный генотип 2G/2G, венозный тромбоз.

**THE STUDY OF THE ASSOCIATION OF POLYMORPHISM RSL799750 OF THE MMP1
GENE WITH THE FORMATION OF VARICOSE DISEASE OF THE LOWER
EXTREMITIES**

Yariyev A.A. <https://orcid.org/0009-0001-9847-5498>

Ermатов N.J. <https://orcid.org/0000-0002-9964-5962>

Republican Research Center of Emergency Medicine (RRCЕМ), Syrdarya Branch MoHRUz
Uzbekistan, Syrdarya region, 120100, Gulistan, st. IBN SINO, 13 Tel: +998967 2265936, +998967
2264979

✓ *Resume*

Our work describes the results of a study on the association of the MMP1 gene and, in particular, its polymorphic locus 1607 INSG (RSL799750) with the development of IBD and its complications. Objective of the study. To determine the significance of RSL799750 polymorphism of MMP1 gene in the development of varicose vein disease of the lower extremities (VBNS) and its urgent complications. Materials and Methods. A total of 316 people were enrolled in the study, of which 161 were included in the main group and 155 in the control group. Results and discussion.

During the study of allele and genotype distribution frequencies of polymorphism 1607 INSG (RS1799750) in MMP1 gene for the differences in the group of patients with varicose veins and the control sample it was found that detection of homozygous mutant genotype 2G/2G increases the risk of venous thrombosis by more than 2 times. Conclusions: The 1G allele of the 1607 INSG polymorphism in the MMP1 gene is protective, with respect to hereditary predisposition to varicose and phlebothrombotic disease and to the development of varicose veins; The 2G allele of the 1607 INSG polymorphism in the MMP1 gene was found to be associated with hereditary predisposition to varicose and phlebothrombotic disease and with the development of varicose veins; The mutant 2G/2G genotype of 1607 INSG polymorphism in the MMP1 gene was associated with hereditary susceptibility to varicosity and phlebothrombosis; the association with varicosity was revealed.

Keywords: *MMP1 gene, 1607 INSG, RSL799750, varicose vein disease (VVD), complications, 2G/2G mutant genotype, venous thrombosis.*

MMP1 RSL799750 GENI POLIMORFIZM ASSOSIYASIYSINI INSON OYOG'IDAGI VARIKOZ KASALLIGINING KELIB CHIQISHIDAGI O'RNINI O'RGANISH

Yariyev A.A. <https://orcid.org/0009-0001-9847-5498>

Ermatov N.J. <https://orcid.org/0000-0002-9964-5962>

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi (RSTSEMP) Sirdaryo Filiali O'zbekiston, Sirdaryo viloyati, 120100, Guliston, ko'ch. IBN SINO, 13 Tel: +998967 2265936, +998967 2264979

✓ **Rezyume**

Bizning ilmiy tadqiqot ishimiz MMP1 geni va, xususan, uning polimorf lokusu 1607 INSG (RSL799750) CVDC rivojlanishi va uning asoratlari bilan bog'liqligini o'rganish natijalarini tavsiflaydi.

Tadqiqot maqsadi: MMP1 RSL799750 geni polimorfizm assosiyasiysini inson oyog'idagi varikoz kasalligining kelib chiqishidagi o'rnini o'rganish va urgent asoratlarini o'rganish.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga jami 316 kishi jalb qilingan, ulardan 161 nafari asosiy va 155 nafari nazorat guruhiga kiritilgan.

Natijalar va muhokama. Oyoq Varikoz tomirlari kasalligi bilan og'rigan bemorlar guruhi va nazorat guruhidagi farqlar uchun MMP1 genida 1607 INSG polimorfizmining (RS1799750) allellari va genotiplarining tarqalish chastotalarini o'rganish jarayonida homozigotlarning identifikatsiyasi aniqlandi. 2 G/2 G mutant genotip venoz tromboz rivojlanish xavfini 2 baravar oshiradi.

Xulosa: MMP1 genidagi 1607 INSG polimorfizmning 1G-ALLELI varikoz tomirlari va flebotrombozga irsiy moyillik va varikoz tomirlari rivojlanishiga nisbatan himoya qiladi; MMP1 genida 1607 INSG polimorfizmining 2G allelining assotsiatsiyasi o'rnatildi; MMP1 genidagi mutant genotip 2G/2G polimorfizm 1607 INSG varikoz kengayishi va flebotromboz rivojlanishiga irsiy moyillik bilan bog'liq bo'lib, varikoz tomirlari rivojlanishi bilan bog'liqligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: MMP1 geni, 1607 INSG, RSL799750, oyoq ekstremal varikoz kasalligi (VVC), asoratlari, 2G/2G mutant genotip, venoz tromboz.

Актуальность

Распространённость хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей определяет её актуальность. Наибольшая встречаемость данной патологии приходится на возрастной период старше сорока лет. Если в среднем в мире распространённость варикозной болезни вен нижних конечностей достигает 10-15% от численности трудоспособного населения, то в экономически развитых странах – например в США и странах западной Европы- до четверти населения [1,2,3,4,5,6]. Из других источников известно, что в среднем у 40% обследованных регистрируют клинически выраженные изменения подкожных вен. По данным российских авторов до трети населения страдает от различных форм варикозного расширения вен [7]. При этом примерно у 1% обследованных больных с ВБНК могут быть выявлены осложнения в виде трофических расстройств (язвенных дефектов). Ежегодный рост заболеваемости ВБНК составляет около 3,0% [7,8,9,10,11]. Значительную роль в этиопатогенезе

ВБНК играют генетические нарушения в регуляции компонентов внеклеточного матрикса (ВМ), в частности его деградацией под действием синтезируемых клетками эндотелия и макрофагами протеолитических энзимов. В ряду данных ферментов значительную роль играют матриксные металлопротеиназы (MMPs) [12,13,14]. Регулирование экспрессии и активности MMPs, важная часть гомеостаза ВМ [15,16]. Несмотря на обилие работ, посвященных исследованию значения матриксных металлопротеиназ в развитии ВБНК, в частности исследователями были описаны результаты исследований транскрипционной активности генов металлопротеиназ *in vivo* и *in vitro*, недостаточно данных о влиянии дефектов генов MMPs на клиническое течение и возникновение осложнений при данном заболевании [17,18,19,23,24]. В нашей работе описываются результаты исследования ассоциации гена MMP1 и в частности его полиморфного локуса 1607 insG (rs1799750) с развитием ВБНК и её осложнений.

Цель исследования. Определение значения полиморфизма rs1799750 гена MMP1 в развитии варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) и ее ургентных осложнений.

Материал и методы

Всего в исследовании были задействовано 316 человек, которые были включены в следующие группы: *Основная группа* пациентов с наследственной предрасположенностью к ВБНК и флеботромбозам (n=161), из которых были выделены подгруппы; группа пациентов с варикозной болезнью (ВБНК) (n=111); группа пациентов с венозными тромбозами (n=50) и *группа контроля* - 155 условно-здоровых обследуемых.

У всех обследуемых лиц основной и контрольной выборки исследовали частоту выявления полиморфизма rs 1799750 в гене MMP1.

Для исследования у всех обследуемых производили забор крови в вакуумные пробирки с ЭДТА (КЗ EDTA, 5 мл). Был проведен ПЦР-анализ отобранного биоматериала методом Real-TimePCR.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили при помощи набора «АмплиПрайм РИБО-преп» (ООО «Интерлабсервис», Россия). Детекцию полиморфизма проводили с использованием тест-систем ООО НПФ Литех (Россия). Амплификацию проводили с помощью термоциклера GeneAmp PCR-system 9700 (AppliedBiosystems, США). В качестве инструмента вычислений использовали пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результат и обсуждение

В таблицах 1, 2 и на рисунках 1 и 2 представлены результаты исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1799750 в гене MMP1 на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов с наследственной предрасположенностью к ВБНК и флеботромбозам и контрольной выборке.

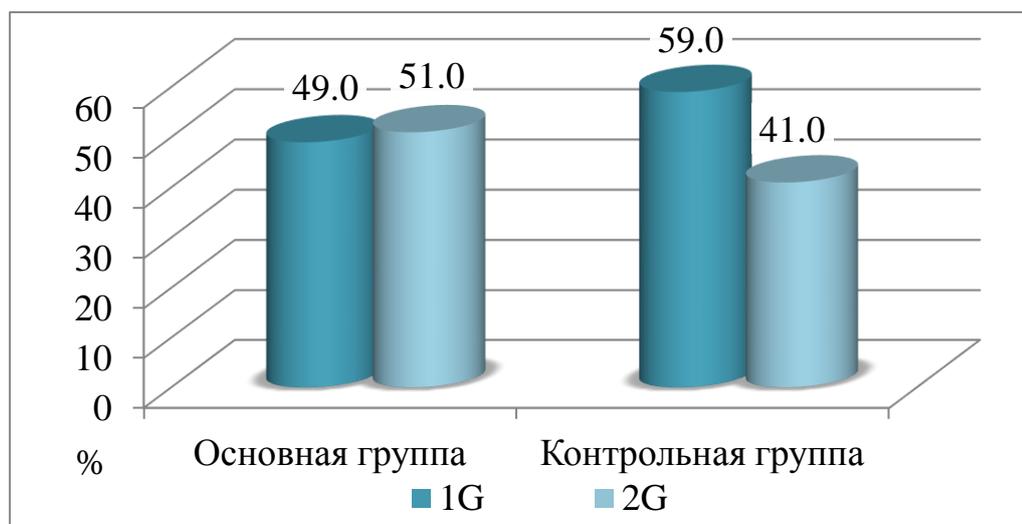


Рисунок 1. Частота распределения аллелей полиморфизма rs1799750 в гене MMP1 в основной группе пациентов основной группы и в контрольной группе

По представленным на рисунках 1 и 2 данным видно, что изучение распределения аллеля **1G** полиморфизма rs1799750 в основной и контрольной группах показало преобладание его встречаемости в контрольной выборке, где его значение составило – 59%, против 49% основной группе ($\chi^2=6.71$; $p>0.009$; $RR=0.8$; $95\%CI:0.70-0.95$; $OR=0.7$, $95\%CI:0.48-0.90$).

Частота аллеля 2G превалировала в основной группе – 51%, в то время как в группе контроля частота его выявления составила только 41% ($\chi^2=6.71$; $p>0.009$; $RR=1.22$; $95\%CI: 1.05-0.43$; $OR=1.5$, $95\%CI:1.11-2.07$) (табл 1).

Таким образом, по полученным данным видно, что в основной группе наблюдалось преобладание частоты 2G, в то время как в группе контроля превалировал 1G аллель, частота выявления которого была выше на 18.0% или в 1.4 раза (59.0% против 41.0%).

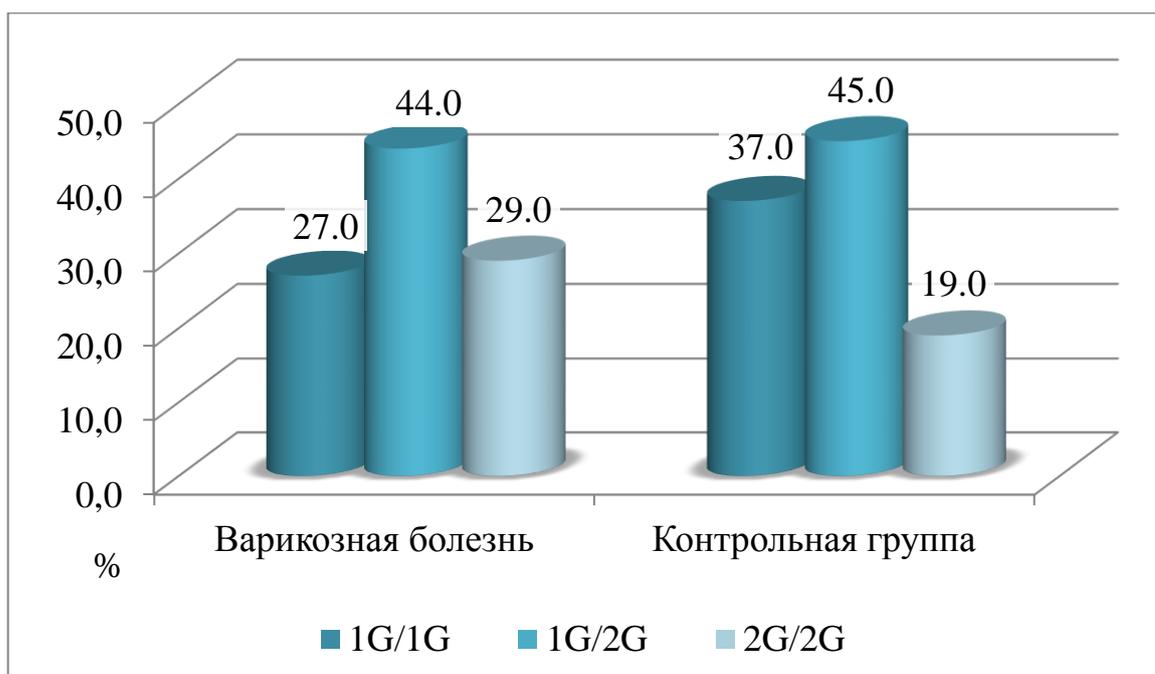


Рисунок 2. Частота распределения генотипов полиморфизма rs1799750 в гене MMP1 среди пациентов основной группы и в контрольной группе

Таблица 1. Ассоциативная связь между полиморфизмом rs 1799750 в гене MMP1 в основной группе пациентов и в группе контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие				χ^2	p-value
		Relativerisk		Oddsratio			
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=161)	1G	0.8	0.70–0.95	0.7	0.48–0.90	6.7	0.009*
	2G	1.2	1.05–1.43	1.5	1.11–2.07		
	1G/1G	0.8	0.61–1.12	0.6	0.39–1.01	3.7	0.05*
	1G/2G	1.2	0.89–1.56	1.4	0.81–2.29	1.4	0.24
	2G/2G	1.4	1.08-1.92	2.1	1.17-3.95	6.1	0.013*

Также было изучено распределение частот генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группах пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе.

Частоты 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G генотипов 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группе пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе составила: 27.0%, 44.0% и 29.0% против 37.0%, 45.0% и 19.0% в основной группе.

Частота выявления дикого генотипа 1G/1G была статически незначимо выше – на 10% в контрольной группе, по сравнению с группой пациентов наследственной предрасположенностью (27.0% против 37.0%, соответственно ($\chi^2=3.70$; $p>0.05$; $RR=0.79$; 95% CI 0.61-1.12; $OR=0.63$; 95% CI: 0.39-1.01).

Частота выявления гетерозиготного генотипа 1G/2G незначимо – на 1.0%, преобладала среди наследственно-предрасположенных по варикозной болезни пациентов по сравнению с группой контроля: 44.0 % против 45.0%, соответственно $\chi^2=1.39$; $p>0.24$; $RR=1.18$; 95% CI: 0.89- 1.56; $OR=1.36$. 95% CI 0.81--2.29).

Частота мутантного гомозиготного генотипа 2G/2G на 10% преобладала в группе пациентов с наследственной предрасположенностью к ВБНК и флеботромбозам (29.0% против 19.0%, соответственно $\chi^2=6.14$; $p>0.013$; $RR=1.44$; 95% CI: 1.08- 1.92; $OR=2.15$, 95% CI 1.17-3.95).

В ходе проведения исследования частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 на наличие различий в группе пациентов с варикозной болезнью и контрольной выборке было установлено, что выявление гомозиготного мутантного генотипа 2G/2G повышает риск развития заболевания более чем в 2 раза ($OR=2.15$; 95% CI: 1.17-3.95; $\chi^2=6.14$; $p=0.013$).

Также было проведено исследование частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группах пациентов с варикозной болезнью (ВБНК) и в контрольной группе, результаты исследования которых представлены в таблице 2 и на рисунках 3 и 4.

Доля 1G аллеля в группе пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе составила 49.0% и 59.0% ($\chi^2=5.15$; $p>0.023$; $RR=0.8$; 95% CI: 0.65-0.97; $OR=0.7$; 95% CI: 0.47-0.95)

2G аллель у больных с варикозной болезнью и среди условно-здоровых лиц была выявлена в 51.0% и 41.0% случаев, соответственно ($\chi^2=5.15$; $p>0.023$; $RR=1.3$; 95% CI: 1.03-1.54; $OR=1.5$; 95% CI: 1.06-2.11).

Частоты генотипов 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G полиморфизма 1607 insG (rs1799750) гена MMP1 в группе пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе составила: 27,0%, 44,0% и 29,0% против 37,0%, 45,0% и 19,0% соответственно.

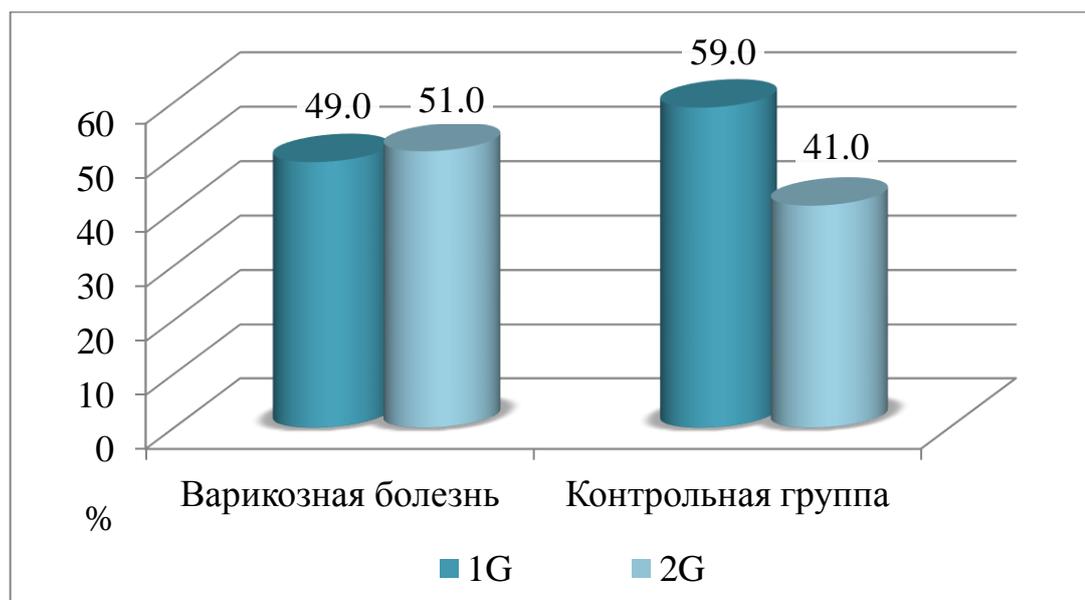


Рисунок 3. Частота распределения аллелей полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группе пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе

Частота выявления дикого генотипа 1G/1G была выше в контрольной группе по отношению к группе пациентов с варикозной болезнью: 27,0% против 37,0%, соответственно ($\chi^2=1.36$; $p>0.243$; RR=0.8; 95% CI 0.58-1.15; OR=0.7; 95% CI: 0.42-1.24).

Частота выявления гетерозиготного генотипа 1G/2G была незначимо выше в контрольной группе по отношению с группой пациентов с варикозной болезнью (44.0% против 45.0%, соответственно $\chi^2=1.05$; $p>0.305$; RR=1.2; 95% CI: 0.84- 1.73; OR=1.4; 95% CI 0.81--2.29).

Частота мутантного гомозиготного генотипа 2G/2G преобладала в группе пациентов с варикозной болезнью: 29.0% против 19.0% случаев соответственно ($\chi^2=4.76$; $p>0.029$; RR=1.5; 95% CI: 1.05- 2.21; OR=2.1, 95% CI 1.07-4.09).

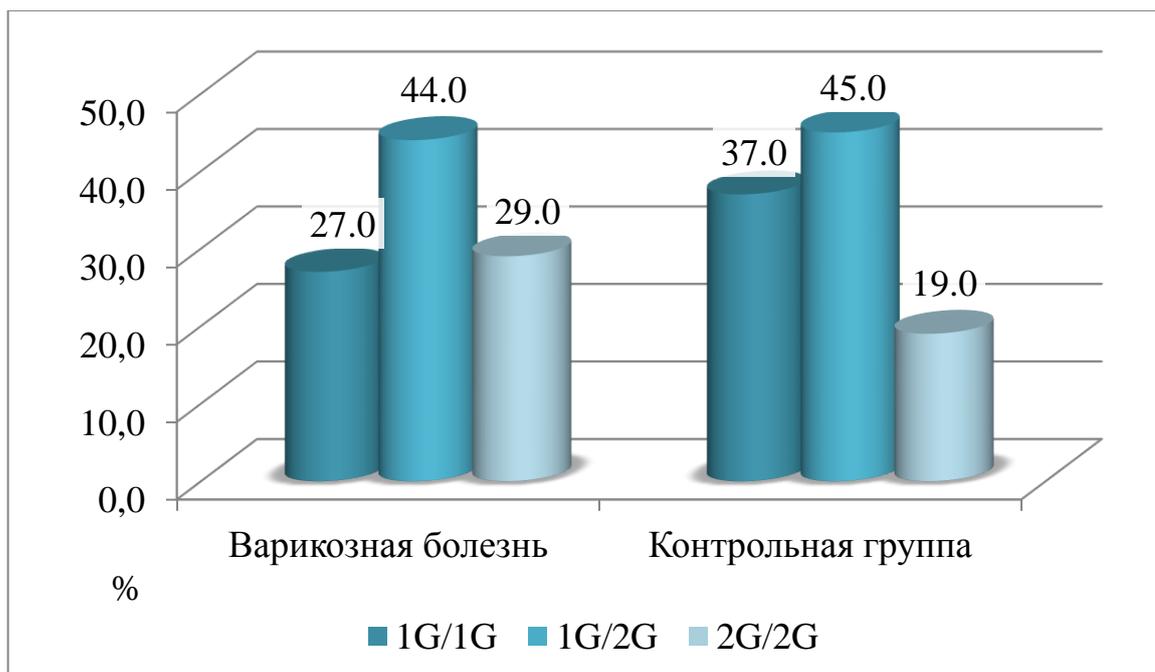


Рисунок 4. Частота распределения генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группе пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе

Таблица 2.

Ассоциативная связь между полиморфизмом 1607 insG в гене MMP1 в группах пациентов с варикозной болезнью и в контрольной группе

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие					
		Relativerisk		Oddsratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Варикозная болезнь (n=111)	1G	0.8	0.65–0.97	0.7	0.47–0.95	5.15	0.023*
	2G	1.3	1.03–1.54	1.5	1.06–2.11		
	1G/1G	0.8	0.58–1.15	0.7	0.42–1.24	1.36	0.243
	1G/2G	1.2	0.84–1.73	1.4	0.76–2.40	1.05	0.305
	2G/2G	1.5	1.05-2.21	2.1	1.07-4.09	4.76	0.029*

Далее в таблице 3 и на рисунках 5 и 6 представлены результаты исследования частоты распределения полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 среди пациентов с

установленным диагнозом венозного тромбоза. Проведенные исследования показали, что дикий тип 1G-аллеля незначимо преобладал в группе контроля: доля 1G и 2G аллелей в группе пациентов с венозным тромбозом и в контрольной группе составила 48% и 52% ($\chi^2=3.74$; $p>0.053$; $RR=0.7$; 95% CI: 0.51-1.01; $OR=0.6$; 95% CI: 0.41-1.01), в то время как 2G-аллель преобладал среди больных с тромбозами, относительно группы контроля: 59.0% и 41.0%, соответственно ($\chi^2=3.74$; $p>0.053$; $RR=1.4$; 95% CI: 0.99-1.96; $OR=1.6$; 95% CI: 0.99-2.46).

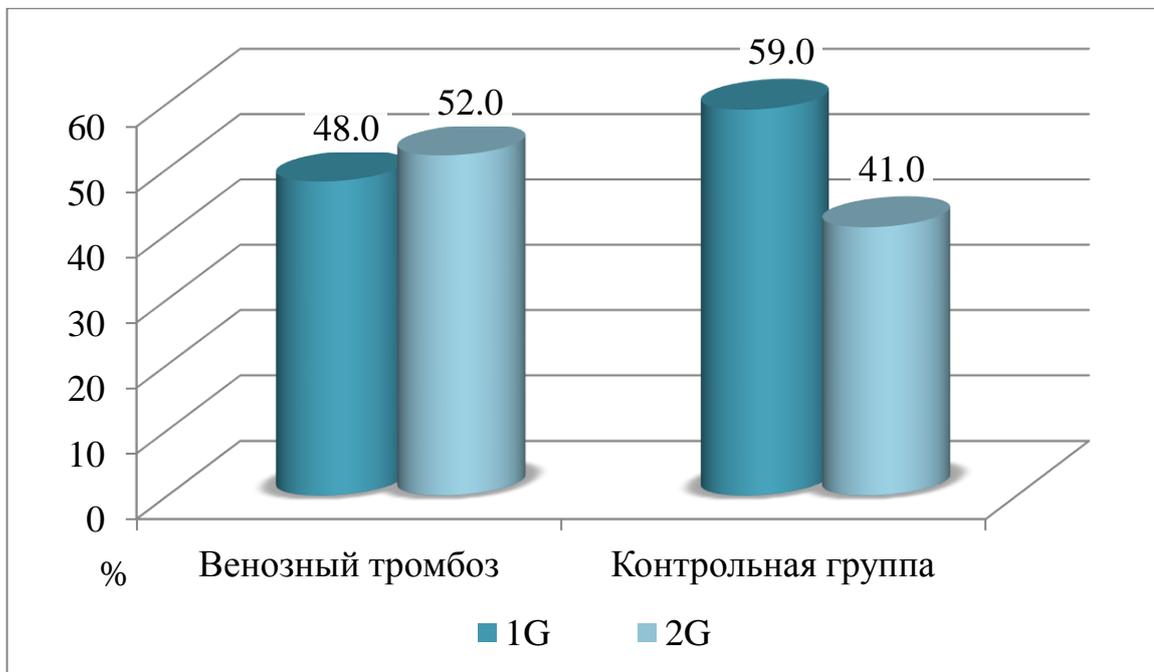


Диаграмма 5. Частота распределения аллелей полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группе пациентов с венозным тромбозом и в контрольной группе

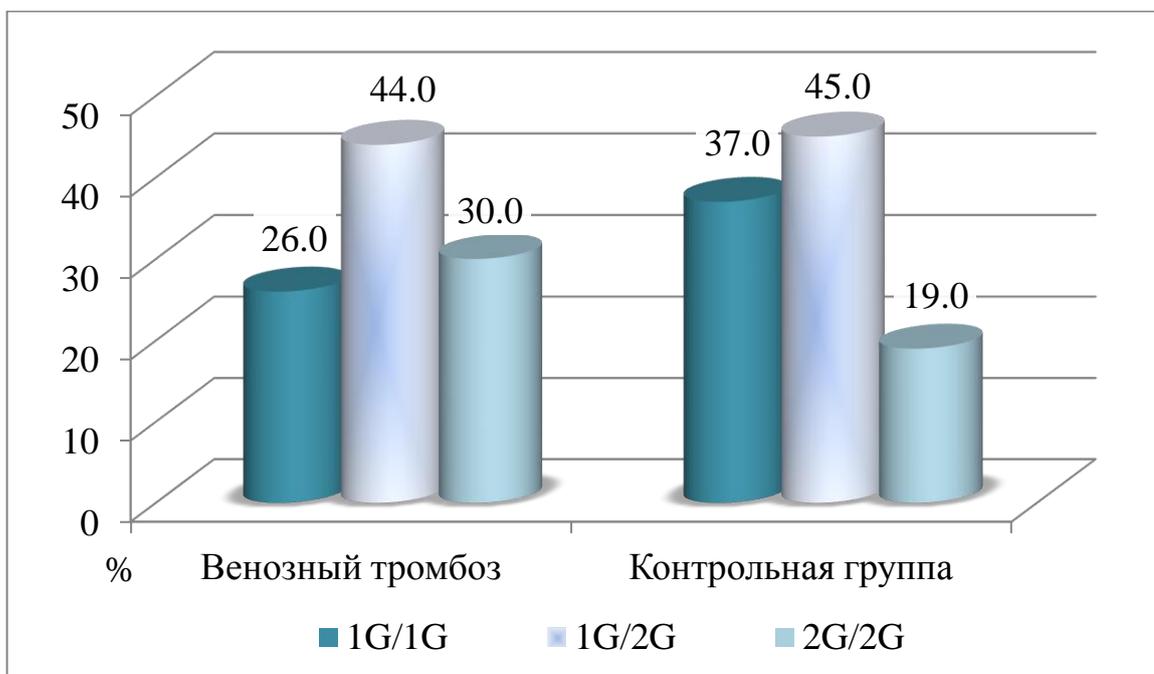


Рисунок 6. Частота распределения генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 в группе пациентов с венозным тромбозом и в контрольной группе

Ассоциативная связь между полиморфизмом 1607 insG в гене MMP1 в группах пациентов с венозным тромбозом и в контрольной группе

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие					
		Relativerisk		Oddsratio		χ^2	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Венозный тромбоз (n=50)	1G	0.7	0.51–1.01	0.6	0.41–1.01	3.74	0.053*
	2G	1.4	0.99–1.96	1.6	0.99–2.46		
	1G/1G	0.7	0.39–1.19	0.6	0.30–1.23	1.95	0.162
	1G/2G	1.3	0.71–2.40	1.4	0.65–3.02	0.73	0.397
	2G/2G	1.8	0.97-3.48	2.3	0.95-5.40	3.51	0.060

Исследование распределения частот генотипов 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G полиморфного локуса 1607 insG (rs1799750) гена MMP1 среди пациентов с венозным тромбозом, в сравнении с контрольной выборкой показало статистически незначимое преобладание дикого генотипа в контрольной группе: 26.0% против 37.0%, соответственно ($\chi^2=1.95$; $p>0.162$; RR=0.7; 95% CI 0.39-1.19; OR=0.6; 95% CI: 0.30-1.23).

Частоты выявления гетерозиготного генотипа 1G/2G была незначимо выше в группе контроля, по отношению к группе пациентов с венозным тромбозом: 44.0% против 45.0%, соответственно ($\chi^2=0.7$; $p>0.397$; RR=1.3; 95% CI: 0.71- 2.40; OR=1.4, 95% CI 0.65- 3.02).

Исследование распределения мутантного гомозиготного генотипа 2G/2G показало наличие выраженной тенденции к его преобладанию в группе пациентов с венозным тромбозом, относительно контрольной группы: 30.0% против 19.0%, соответственно ($\chi^2=3.5$; $p>0.06$; RR=1.8; 95% CI: 0,97- 3,48; OR=2.3; 95% CI 0.95-5.40).

Обсуждение

По данным авторов были исследованы и найдены ассоциации между выявлением отдельных локусов генов матриксных металлопротеиназ MMP-12 и MMP3 и риском развития варикозной болезни нижних конечностей. Однако к настоящему времени взаимосвязи между полиморфными вариантами MMP1 и данной патологией изучены недостаточно и в литературе имеются весьма скудные сведения по данному вопросу [20,23]. Ряд исследователей выдвигали гипотезы о возможных взаимосвязях между изучавших роль матриксных металлопротеиназ в том числе и гене MMP1, однако не все из них нашли подтверждение. Так, по данным Шадринной А.С., и соавт. (2017) ни для одного из изучаемых ими полиморфизмов генов, в числе которых был исследован и полиморфизм (-1607dupG) гена MMP1 не было найдено ассоциации с варикозной болезнью нижних конечностей [21]. Однако это может быть связано с выбранной популяцией, размерами выборки, особенностями методологии исследования [22]. Проведенные нами исследования напротив выявили ассоциацию между отдельными аллелями и генотипами полиморфизма 1607 insG гена MMP1 и как предрасположенностью к развитию варикозной болезни нижних конечностей, так и самой ВБНК.

В то же время не подтвердилось предположение о возможной взаимосвязи между данными полиморфизмом и развитием тяжелого осложнения варикозной болезни – венозным тромбозом.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма 1607 insG (rs1799750) в гене MMP1 на наличие различий в группе пациентов с варикозной болезнью и контрольной выборке было установлено, что выявление

гомозиготного мутантного генотипа 2G/2G повышает риск развития венозного тромбоза более чем в 2 раза.

Выводы

1. 1G-аллель полиморфизма 1607 insG в гене MMP1 является протективным, по отношению к наследственной предрасположенности к варикозной болезни и флеботромбозам к развитию варикозной болезни.
2. Установлена ассоциация 2G-аллеля полиморфизма 1607 insG в гене MMP1 ассоциирована с наследственной предрасположенностью к развитию варикозной болезни и флеботромбозам и с развитием варикозной болезни.
3. Мутантный генотип 2G/2G полиморфизма 1607 insG в гене MMP1 ассоциирован с наследственной предрасположенностью к развитию к развитию варикозной болезни и флеботромбозам и выявлена ассоциация с развитием варикозной болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Andreozzi G. M. et al. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project // *Minerva cardioangiologica*. 2000;48(10):277-285.
2. Joseph N. et al. A multicenter review of epidemiology and management of varicose veins for national guidance // *Annals of medicine and surgery*. 2016;8:21-27.
3. Beebe-Dimmer J. L. et al. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins // *Annals of epidemiology*. 2005;15(3):175-184.
4. Clark A., Harvey I., Fowkes F. G. R. Epidemiology and risk factors for varicose veins among older people: cross-sectional population study in the UK // *Phlebology*. 2010;25(5):236-240.
5. Rabe E., Berboth G., Pannier F. Epidemiology of chronic venous diseases // *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946). 2016;166(9-10):260-263.
6. Максимова В.П., Цулан К.О., Саная Г.С. Предикторы риска хронической венозной недостаточности: гендерные особенности // *Научно-практический электронный журнал «Аллея Науки» №5(32) 2019;2(5):349-355.*
7. Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В., Морозов В.В., Воронина Е.Н. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ и VEGF – предикторы варикозной болезни? // *Фундаментальные исследования*. 2014;10 (7):1399-1403.
8. Nüllen H., Noppene T. Diagnosis and treatment of varicose veins. Part 1: definition, epidemiology, etiology, classification, clinical aspects, diagnostic and indications // *Der Chirurg; Zeitschrift für Alle Gebiete der Operativen Medizin*. 2010;81(11):1035-1044
9. Zolotukhin I.A. et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017;54(6):752-758.
10. Shadrina A.S. et al. Varicose veins of lower extremities: Insights from the first large-scale genetic study // *PLoS genetics*. 2019;15(4):e1008110.
11. van Rijn M. J. E., van Montfrans C. Outdoor Life During Summer in Russia: Varicose Veins Don't Stand a Chance! // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017;54(6):759.
12. Сметанина М.А. и др. Дифференциальная экспрессия генов при варикозной болезни нижних конечностей: современное состояние проблемы, анализ опубликованных данных // *Флебология*. 2017;11(4):190-204.
13. Ghaffarzadeh A, Bagheri M, Khadem-Vatani K, Abdi Rad I. Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A Genotypes With Coronary Artery Disease Risk Among Iranian Turks. // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(5):420-425. doi: 10.1097/FJC.0000000000000727. PMID: 31356534
14. Pascarella L, Schmid Schönbein G.W. Causes of telangiectasias, reticular veins, and varicose veins. // *Semin Vasc Surg*. 2005;18(1):2-4. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2004.12.004. PMID: 15791545.

15. Gomez I, Benyahia C, Louedec L, Leséche G, Jacob MP, Longrois D, Norel X. Decreased PGE₂ content reduces MMP-1 activity and consequently increases collagen density in human varicose vein. // PLoS One. 2014 Feb 5;9(2):e88021. doi: 10.1371/journal.pone.0088021. PMID: 24505358; PMCID: PMC3914898
16. Kowalewski R, Sobolewski K, Wolanska M, Gacko M. Matrix metalloproteinases in the vein wall. *Int Angiol.* 2004;23(2):164-169. PMID: 15507895.
17. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Kamaev AA, Mzhavanadze ND. Kонтсentratsiya matriksnykh metalloproteinaziionov magniyapri varikoznoi bolezni venniznikhkonechnostei [Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs]. // *AngiolSosudKhir.* 2016;22(4):24-28. Russian. PMID: 27935876
18. Shadrina AS, Smetanina MA, Sevost'yanova KS, Shevela AI, Seliverstov EI, Zakharova EA, Voronina EN, Plyukhin EA, Zolotukhin IA, Kirienko AI, Filipenko ML. Polymorphism of Matrix Metalloproteinases Genes MMP1, MMP2, MMP3, and MMP7 and the Risk of Varicose Veins of Lower Extremities. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163(5): 650-654. doi: 10.1007/s10517-017-3871-2. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28944430.
19. Lièvre A, Milet J, Carayol J, Le Corre D, Milan C, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Faivre J, Bonithon-Kopp C, Olschwang S, Bonaiti-Pellié C, Laurent-Puig P; members of the ANGH group. Genetic polymorphisms of MMP1, MMP3 and MMP7 gene promoter and risk of colorectal adenoma. *BMC Cancer.* 2006 Nov 24;6:270. doi: 10.1186/1471-2407-6-270. PMID: 17125518; PMCID: PMC1687194.
20. Сметанина М.А. и др. // *Флебология.* 2017;11(4):190-204.
21. Gomez I, Benyahia C, Louedec L, Leséche G, Jacob MP, Longrois D, Norel X. PLoS One. 2014 Feb 5;9(2):e88021.
22. Shadrina AS, Smetanina MA, Sevost'yanova KS, Shevela AI, Seliverstov EI, Zakharova EA, Voronina EN, Plyukhin EA, Zolotukhin IA, Kirienko AI, Filipenko ML. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163(5):650-654. doi: 10.1007/s10517-017-3871-2. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28944430.
23. Esamuratov A., Ermatov N. J. Study of the features of single-nucleotide genetic polymorphism IL6 (C174G) in purulent diseases of the middle ear // *Art of Medicine. International Medical Scientific Journal.* 2022;2(1): Issue-1 10.5281/zenodo.6912328
24. Esamuratov A.I., Ermatov N.J. Features of the occurrence of single-nucleotide polymorphism il10 (c592a) among patients with purulent-inflammatory diseases of the middle ear and assessment of its contribution to the mechanisms of disease formation // *British Medical Journal.* 2022;1(1):57-64.

Поступила 20.04.2023