ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 5, с. 590–603

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

УДК 577.21;575.167

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ РЯДА ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА

© 2021 г. Л. Ф. Галлямова[1, *], А. Х. Нургалиева[1], И. И. Хидиятов[2], Т. Р. Насибуллин[3], Ф. Р. Мунасыпов[4], Ш. М. Хуснутдинов[4], Р. Р. Рахимов[4], Р. Р. Абдеев[4], Д. Д. Сакаева[2], Э. К. Хуснутдинова[1, 3]

[1]*Башкирский государственный университет, Уфа, 450076 Россия*

[2]*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия*

[3]*Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия*

[4]*Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, 450054 Россия*

**e-mail: liliyagallyamova@mail.ru*

Поступила в редакцию 24.06.2020 г.
После доработки 15.10.2020 г.
Принята к публикации 27.10.2020 г.

Основная функция матриксных металлопротеиназ – деградация внеклеточного матрикса и участие в сигнальной трансдукции. Кроме этого известно, что они вовлечены во все этапы прогрессии опухолевого процесса. Активность металлопротеиназ может регулироваться взаимодействиями со специфическими ингибиторами матриксных металлопротеиназ, таким образом последние также способны участвовать в опухолевом росте. Для генов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, как и для многих других генов, характерен полиморфизм. Проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs1799750 и rs494379 гена *MMP1,* rs2285053 гена *MMP2,* rs3025058 гена *MMP3,* rs3918242 и rs17576 гена *MMP9*, rs2276109 гена *MMP12,* rs8179090 гена *TIMP2* и rs9619311 гена *TIMP3* у 314 пациентов с установленным диагнозом “рак желудка”, а также у 339 неродственных здоровых индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан. Показано, что маркерами повышенного риска развития рака желудка для татар являются генотипы rs1799750**1G/2G* гена *MMP1* и rs2276109**A/A* гена *MMP12*, для русских – генотип rs9619311**T/T* гена *TIMP3.* Обнаружены ассоциации аллеля rs494379**G* гена *MMP1* с риском развития злокачественных опухолей желудка у мужчин. С помощью алгоритма APSampler выявлены сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные с повышенным, а также с пониженным риском развития онкопатологий желудка. Полученные результаты подтверждают влияние исследованных полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов на риск развития рака желудка и имеют важное значение для понимания генетической структуры изучаемой патологии.

Ключевые слова: рак желудка, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, ассоциация, полиморфный вариант.

DOI: 10.31857/S0016675821050027

Рак желудка (**РЖ**) входит в число лидирующих причин смерти от онкологических заболеваний во всем мире. В Российской Федерации рак данной локализации занимает шестое место среди всех злокачественных опухолей по заболеваемости и второе – по смертности. В 2018 г. выявлен 36941 новый случай РЖ. Заболеваемость составила 25.16 на 100000 населения и заняла шестое место (5.9%) в структуре онкозаболеваний. Смертность достигла уровня 19.42 на 100000 населения (9.5%), что соответствует второму месту среди мужчин (10.4%) и третьему – среди женщин (8.4%) [1]. В Республике Башкортостан (**РБ**) также наблюдаются высокие показатели заболеваемости и смертности от РЖ. В 2017 г. в структуре смертности от злокачественных новообразований населения РБ опухоли желудка заняли второе место (10.5%, или 703 случая) (http://02.rospotrebnadzor.ru/content/228/37374/). Поскольку смертность от РЖ остается на очень высоком уровне, это диктует необходимость разработки новых концепций диагностики, прогноза течения и лечения болезни.

Трансформация клеток в раковые и прогрессия онкологического процесса связаны с накоплением генетических и эпигенетических измене-

Таблица 1. Характеристика выборки больных РЖ и контрольной группы

Характеристика	Больные РЖ (N = 314)	Контроль (N = 339)
Средний возраст (mean ± SE), годы	62.67 ± 0.58	58.06 ± 0.73
	Этническая принадлежность, n (%)	
Русские	134 (42.67)	170 (50.15)
Татары	145 (46.18)	129 (38.05)
Башкиры	29 (9.24)	28 (8.26)
Другие (чуваши, евреи, украинцы, метисы)	6 (1.91)	12 (3.54)
	Пол, n (%)	
Мужчины	180 (57.32)	201 (59.29)
Женщины	134 (42.68)	138 (40.71)
	Стадия по TNM, n (%)	
I	17 (5.52)	–
II	56 (18.18)	–
III	207 (67.21)	–
IV	28 (9.09)	–
	Степень дифференцировки опухоли, n (%)	
Высоко- и умереннодифференцированный РЖ	135 (45.30)	–
Низко- и недифференцированный РЖ	163 (54.70)	–
Умершие в последующие 2–3 года после оперативного вмешательства, n (%)	61 (19.43)	–

ний в геноме, возникающих в результате нарушения нормального его функционирования [2].

В изучении генетической предрасположенности к развитию РЖ особое внимание привлекает класс генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы. Матриксные металлопротеиназы (**ММР**) представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, обладающих способностью разрушать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (**ЭЦМ**), играют важнейшую роль в процессах его регулируемой (физиологической) деградации, т.е. в тканевом морфогенезе, репарации тканей, эмбриогенезе и ангиогенезе. Ряд патологических состояний, в их числе язвенная болезнь, опухолевая инвазия и метастазирование, развиваются с нарушением регуляции деградации ЭЦМ, а значит с участием ММР [3]. В настоящее время уже известно, что ММР вовлечены во все этапы прогрессии опухолевого процесса при РЖ и других онкопатологиях [4].

В этой связи исследование полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при РЖ – одно из важных, клинически перспективных направлений.

Целью настоящей работы стал поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ *MMP1* (rs1799750 и rs494379), *MMP2* (rs2285053), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242 и rs17576), *MMP12* (rs2276109) и генов тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ *TIMP2* (rs8179090) и *TIMP3* (rs9619311) с риском развития рака желудка в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы ДНК больных РЖ и здоровых доноров в возрасте от 21 до 88 лет, проживающих в РБ. Группа больных состояла из 314 человек с клинически установленным диагнозом “рак желудка”, находящихся на лечении в ГАУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер”. Диагноз был поставлен на основании данных клинического и гистологического обследования. В качестве контроля исследована группа здоровых доноров без каких-либо признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта, состоящая из 339 человек. Характеристика выборки пациентов и индивидов контрольной группы представлена в табл. 1.

Все испытуемые прошли анкетирование, учитывающее национальную принадлежность до трех поколений, год рождения, статус курения, тип питания, наличие у близких родственников отягощенности по онкологическим заболеваниям, а также подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании в со-

ответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта”.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции по К.Г. Мэтью [5]. Отбор полиморфных локусов для исследования проводили на основе следующих критериев: 1) наличие ассоциации с исследуемым признаком по результатам ранее проведенных ассоциативных (в том числе репликативных) исследований; 2) наличие ассоциации с фенотипами, имеющими общие биологические пути с исследуемым признаком; 3) регуляторный потенциал; 4) влияние на экспрессию генов; 5) связь с несинонимическими заменами; 6) частота полиморфного варианта не менее 5% [6]. Амплификацию исследованных локусов ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе GeneAmp PCR System 2720 производства компании “Applied Biosystems” (США). Определение нуклеотидных замен проводили методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ). Перечень исследованных локусов, последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров, названия рестриктаз, размеры амплифицируемых фрагментов представлены в табл. 2. Результаты ПЦР и ПДРФ-анализа оценивали методом электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного обеспечения MS Office Excel. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность (http://www.biometrica.tomsk.ru/). Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости. Поправку на множественное тестирование проводили с помощью метода оценки доли ложно-положительных результатов FDR (False Discovery Rate; Benjiamini Hochberg), предусмотренного пакетом программы Plink 1.9. Статистически значимыми считали различия при $p_{fdr} < 0.05$, где p – уровень значимости критерия. При обнаружении статистически значимых различий между исследуемыми выборками проводилась оценка показателя отношения шансов (odds ratio, OR), а также границ его 95%-ного доверительного интервала (95% CI) [7].

Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с РЖ, осуществлялся с помощью программы APSampler 3.6.1 (http://sourceforge.net/projects/apsampler/). Основной алгоритм этой программы описан в статье А.В. Фаворова с соавт. [8]. В качестве поправки на множественность сравнений использовали перестановочный тест (Permutation Test), статистически значимыми считали различия при $p_{perm} < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных РЖ и индивидов контрольной группы из Республики Башкортостан проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов девяти полиморфных локусов: rs1799750 и rs494379 гена *MMP1*, rs2285053 гена *MMP2*, rs3025058 гена *MMP3*, rs3918242 и rs17576 гена *MMP9*, rs2276109 гена *MMP12*, rs8179090 гена *TIMP2* и rs9619311 гена *TIMP3*. Наблюдаемое распределение частот генотипов по всем полиморфным локусам соответствует ожидаемым из уравнения Харди–Вайнберга. Поскольку население РБ в этническом отношении является неоднородным, исследуемая выборка была разделена на подгруппы в зависимости от этнической принадлежности. В отдельные подгруппы были выделены русские и татары. Другие национальности в данном исследовании не учитывались ввиду их немногочисленности в обеих репрезентативных выборках. Было проведено сравнение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов с целью выявления маркеров повышенного и пониженного риска развития РЖ между выборками больных и индивидов контрольной группы соответствующей этнической и гендерной принадлежности.

Ген *MMP1* локализован на длинном плече хромосомы 11, кодирует фермент коллагеназу, способную расщеплять коллаген межклеточного матрикса [9]. Нами проведен анализ ассоциации аллелей и генотипов полиморфных локусов rs1799750 (–1607 *1G>2G*) и rs494379 (–519 *A>G*), расположенных в промоторном регионе гена *MMP1*, с риском развития РЖ для жителей РБ.

В результате сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1799750 гена *MMP1* среди больных РЖ и здоровых индивидов обнаружено, что для татар маркером повышенного риска развития РЖ является гетерозиготный генотип rs1799750**1G/2G* ($\chi^2 = 7.82$; $p_{fdr} = 0.016$; OR = 2.08; 95% CI 1.27–3.41) (табл. 3).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидной замены rs494379 гена *MMP1* у больных РЖ и здоровых доноров из РБ показал, что для мужчин носительство аллеля rs494379**A* и генотипа rs494379**A/A* связано с пониженным риском развития РЖ ($\chi^2 = 8.95$; $p_{fdr} = 0.030$; OR = 0.62; 95% CI 0.46–0.84 и $\chi^2 = 6.13$; $p_{fdr} = 0.040$; OR = 0.58; 95% CI 0.39–0.88 соответственно), а носительство мужчинами аллеля rs494379**G*, напротив, повышает риск развития за-

Таблица 2. Полиморфные локусы, последовательности праймеров, номенклатура аллелей анализируемых ДНК-локусов

Ген, локализация	Полиморфный локус, dbSNP	Последовательности праймеров	Рестриктаза	Аллели, размер фрагментов
MMP1, 11q22.2	rs1799750 (g.3471del)	TGAGGAAATTGTAGTTAAATCCTTAGAAAG TCCCCTTATGGATTCCTGTTTTCTT	*Bse*LI	*2G* – 118 пн, *1G* – 29 + 89 пн
MMP1, 11q22.2	rs494379 (g.102798479 *A*>*G*)	CATGGTGCTATCGCAATAGGGT TGCTACAGGTTTCTCCACACAC	*Kpn*I	*G* – 200 пн, *A* – 176 + 24 пн
MMP2, 16q12.2	rs2285053 (g.4297 *C*>*T*)	ATAGGGTAAACCTCCCCACATT GGTAAAATGAGGCTGAGACCTG	*Hinf*I	*C* – 300 пн, *T* – 254 + 46 пн
MMP3, 11q22.2	rs3025058 (g.13452_13453ins*A*)	GGTTCTCCATTCCTTTGATGGGGGGAAAGA CTTCCTGGAATTCACACTACTGCCACCACT	*Psy*I	*6A* – 129 пн, *5A* – 97 + 32 пн
MMP9, 20q13.12	rs3918242 (g.3430 *C*>*T*)	TTCGTGACGCAAAGCAGA AGCAGCCTCCCTCACTCCT	*Sph*I	*C* – 560 пн, *T* – 300 + 260 пн
MMP9, 20q13.12	rs17576 (g.7679 *A*>*G*)	AATTCACCCTCCCGCACTCT GTTTTGGGGGCCAATACATGA	*Sma*I	*A* – 397 пн, *G* – 224 + 173 пн
MMP12, 11q22.2	rs2276109 (g.4974 *A*>*G*)	GAGATAGTCAAGGGATGATATCAG AAGAGCTCCAGAAGCAGTGG	*Pvu*II	*A* – 199 пн, *G* – 175 + 24 пн
TIMP2, 17q25.3	rs8179090 (g.76921889 *C*>*G*)	CGTCTCTTGTTGGCTGGTCA CCTTCAGCTCGACTCTGGAG	*Eco*881	*G* – 230 + 51 + 23 пн, *C* – 253 + 51 пн
TIMP3, 22q12.3	rs9619311 (g.4892 *T*>*C*)	CAAAGCAGAATCAAGATGTCAAT CTGGGTTAAGCAACACAAAGC	*Alu*I	*C* – 204 + 160 + 69 + 55 пн, *T* – 204 + 128 + 69 + 55 + 32 пн

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1799750 гена *MMP1* в выборках больных РЖ и индивидов контрольной группы в зависимости от этнической принадлежности

Генотип, аллель		Больные (в целом)	Контроль (в целом)	Русские с РЖ	Русские, контроль	Татары с РЖ	Татары, контроль
1G/1G	n_i	79	81	39	35	29	38
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	25.16 ± 2.45 (20.45–30.34)	25.47 ± 2.44 (20.77–30.63)	29.10 ± 3.92 (21.58–37.57)	21.88 ± 3.27 (15.73–29.09)	20.00 ± 3.32 (13.82–27.44)	32.20 ± 4.30 (23.90–41.43)
	χ^2	0.000001		1.66		4.48	
	p (p_{fdr})	0.999 (0.999)		0.198 (0.475)		0.034 (0.051)	
1G/2G	n_i	170	163	70	94	84	47
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	54.14 ± 2.81 (48.45–59.75)	51.26 ± 2.80 (45.62–56.87)	52.24 ± 4.32 (43.44–60.93)	58.75 ± 3.89 (50.71–66.46)	57.93 ± 4.10 (49.46–66.07)	39.83 ± 4.51 (30.93–49.25)
	χ^2	0.42		1.00		7.82	
	p (p_{fdr})	0.518 (0.777)		0.316 (0.475)		**0.005 (0.016)**	
	OR (CI)					2.08 (1.27–3.41)	
2G/2G	n_i	65	74	25	31	32	33
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	20.70 ± 2.29 (16.36–25.61)	23.27 ± 2.37 (18.74–28.31)	18.66 ± 3.37 (12.45–26.30)	19.38 ± 3.12 (13.56–26.36)	22.07 ± 3.44 (15.61–29.70)	27.97 ± 4.13 (20.10–36.98)
	χ^2	0.47		0.00005		0.92	
	p (p_{fdr})	0.494 (0.777)		0.994 (0.994)		0.338 (0.927)	
1G	n_i	328	325	148	164	142	123
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	52.23 ± 1.99 (48.24–56.20)	51.10 ± 1.98 (47.14–55.05)	55.22 ± 3.04 (49.05–61.28)	51.25 ± 2.79 (45.63–56.85)	48.97 ± 2.94 (43.08–54.88)	52.12 ± 3.25 (45.54–58.64)
	χ^2	0.12		0.77		0.40	
	p (p_{fdr})	0.730 (0.819)		0.380 (0.512)		0.528 (0.955)	
2G	n_i	300	311	120	156	148	113
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	47.77 ± 1.99 (43.80–51.76)	48.90 ± 1.98 (44.95–52.86)	44.78 ± 3.04 (38.72–50.95)	48.75 ± 2.79 (43.15–54.37)	51.03 ± 2.94 (45.12–56.92)	47.88 ± 3.25 (41.36–54.46)
	χ^2	0.12		0.77		0.40	
	p (p_{fdr})	0.730 (0.819)		0.380 (0.512)		0.528 (0.955)	

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs494379 гена *MMP1* в выборках больных РЖ и индивидов контрольной группы в зависимости от гендерной принадлежности

Генотип, аллель		Мужчины с РЖ	Мужчины, контроль	Женщины с РЖ	Женщины, контроль
A/A	n_i	73	103	51	54
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	40.78 ± 3.67 (33.51–48.36)	54.21 ± 3.61 (46.85–61.44)	38.64 ± 4.24 (30.29–47.50)	41.54 ± 4.32 (32.97–50.51)
	χ^2	6.13		0.12	
	p (p_{fdr})	**0.013 (0.040)**		0.724 (0.999)	
	OR (CI)	0.58 (0.39–0.88)			
A/G	n_i	71	65	63	52
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	39.66 ± 3.66 (32.44–47.23)	34.21 ± 3.44 (27.50–41.43)	47.73 ± 4.35 (38.97–56.59)	40.00 ± 4.30 (31.51–48.95)
	χ^2	0.96		1.29	
	p (p_{fdr})	0.328 (0.854)		0.256 (0.555)	
G/G	n_i	35	22	18	24
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	19.55 ± 2.96 (14.01–26.13)	11.58 ± 2.32 (7.40–17.00)	13.64 ± 2.99 (8.29–20.69)	18.46 ± 3.40 (12.20–26.21)
	χ^2	3.90		0.80	
	p (p_{fdr})	0.048 (0.073)		0.370 (0.555)	
A	n_i	217	271	165	160
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	60.61 ± 2.58 (55.34–65.71)	71.32 ± 2.32 (66.48–75.81)	62.50 ± 2.98 (56.36–68.36)	61.54 ± 3.02 (55.33–67.48)
	χ^2	8.95		0.02	
	p (p_{fdr})	**0.003 (0.030)**		0.891 (0.892)	
	OR (CI)	0.62 (0.46–0.84)			
G	n_i	141	109	99	100
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	39.39 ± 2.58 (34.29–44.66)	28.68 ± 2.32 (24.19–33.52)	37.50 ± 2.98 (31.64–43.64)	38.46 ± 3.02 (32.52–44.67)
	χ^2	8.95		0.02	
	p (p_{fdr})	**0.003 (0.030)**		0.891 (0.892)	
	OR (CI)	1.62 (1.19–2.20)			

болевания ($\chi^2 = 8.95$; $p_{fdr} = 0.030$; OR = 1.62; 95% CI 1.19–2.20) (табл. 4).

Ген *MMP2* локализован в 16-й хромосоме, в позиции 16q12.2. *MMP2* кодирует металлопротеиназу-2, которая специфически активна в отношении коллагена IV типа, основного компонента базальных мембран [10]. Существует мнение, что продукция MMP2 опухолевыми клетками обеспечивает их инвазивный потенциал [11, 12]. Нами проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2285053 (–735 *C>T*) гена *MMP2* среди больных РЖ и здоровых доноров из РБ. Однако полученные результаты не показали статистически значимых различий между группами больных РЖ и здоровых доноров.

Ген *MMP3* так же, как ген *MMP1,* локализован на длинном плече 11-й хромосомы. Некоторыми авторами было высказано предположение о возможности использования MMP3 в качестве маркера инвазии, метастазирования, а также в качестве фактора для прогноза развития РЖ [13]. Проведенный нами сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3025058 (–1171 5*A*>6*A*) гена *MMP3* между пациентами с РЖ и здоровыми лицами статистически значимых различий не выявил.

Ген *MMP9* кодирует желатиназу B. MMP9 принимает участие в процессах воспаления (так же,

как и MMP2, может обладать про- и противовоспалительной активностью), ремоделирования тканей и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов [10]. Также известно, что желатиназа B обеспечивает ангиогенез, в том числе и в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту [12]. В рамках нашего исследования проведен ассоциативный анализ полиморфных локусов гена *MMP9* с риском развития РЖ для жителей РБ: rs3918242 (−1562 *C>T*), расположенный в промоторе гена, и rs17576 (836 *A>G*), расположенный в экзоне 6 и приводящий к замене аминокислоты в белке (Gln279Arg). Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам rs3918242 и rs17576 гена *MMP9* среди больных РЖ и здоровых доноров из РБ, согласно их этнической и гендерной принадлежности, не выявил ассоциаций описываемых ДНК-локусов с риском развития РЖ.

Ген *MMP12*, расположенный на коротком плече 11-й хромосомы, кодирует металлоэластазу макрофагов (MMP12). MMP12 − малоизученная металлоэластаза, ее роль в опухолевой прогрессии остается до конца неясной; известно, что данная молекула наряду с другими MMP способна ингибировать ангиогенез [10, 14]. Нами проведено ассоциативное исследование полиморфного локуса rs2276109 гена *MMP12* с риском развития РЖ для жителей РБ.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2276109 (−82 *A>G*) гена *MMP12* между больными РЖ и здоровыми индивидами показал этнические различия: генотип rs2276109**A/A* является для татар маркером повышенного риска развития изучаемой патологии ($\chi^2 = 9.64$; $p_{fdr} = 0.003$; OR = = 2.55; 95% CI 1.43–4.53), а маркером пониженного риска для этой же подгруппы испытуемых − гетерозиготный генотип rs2276109**A/G* ($\chi^2 = 11.75$; $p_{fdr} = 0.002$; OR = 0.35; 95% CI 0.19–0.63) (табл. 5).

Экспериментальные данные многих авторов свидетельствуют о том, что тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (**TIMP**) являются многофункциональными молекулами, способными влиять на прогрессирование опухоли [15–17]. Механизм онкотрансформации при молекулярно-генетических изменениях гена *TIMP2* может быть обусловлен низкой активностью промотора при экспрессии TIMP2, что приводит к медленному ингибированию металлопротеиназ и, как следствие, к воспалительным изменениям микроокружения и канцерогенезу [18].

В настоящей работе рассмотрен полиморфный локус rs8179090 (−418 *G>C*), расположенный в промоторной области гена *TIMP2.* Сравнение выборки больных со здоровыми донорами согласно их этнической и гендерной принадлежности не выявило статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs8179090 гена *TIMP2* среди населения нашей республики.

Ген *TIMP3* кодирует белок TIMP3 массой 24 кДа, который, в отличие от других членов семейства TIMP, находится исключительно в связи с внеклеточным матриксом [19, 20]. Есть сведения о том, что TIMP3 способен индуцировать апоптоз раковых клеток, а также подавлять рост опухоли и ангиогенез [20].

В рамках настоящей работы нами проведен анализ ассоциации полиморфного локуса rs9619311 (−1296 *T>C*) гена *TIMP3* с риском развития РЖ для жителей РБ. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs9619311 между больными РЖ и здоровыми донорами показал, что генотип rs9619311**T/T* является для русских маркером повышенного риска развития злокачественных опухолей желудка ($\chi^2 = 8.11$; $p_{fdr} = 0.013$; OR = 2.04; 95% CI 1.27–3.27), а генотип rs9619311**C/T* − маркером пониженного риска развития РЖ для представителей данной этнической подгруппы ($\chi^2 = 6.84$; $p_{fdr} = 0.013$; OR = = 0.51; 95% CI 0.31–0.83) (табл. 6).

Кроме оценки влияния полиморфных вариантов отдельных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов на риск развития РЖ, нами также рассмотрены сочетания аллелей и генотипов изученных ДНК-локусов. С помощью алгоритма APSampler выявлены сочетания, ассоциированные с повышенным, а также с пониженным риском развития РЖ. В табл. 7 отражены результаты с p_{perm} менее 0.05 и OR более 3.50 или менее 0.33 [21] (табл. 7).

В этнической выборке русских наиболее значимыми сочетаниями, ассоциированными с повышенным риском развития РЖ, оказались: rs494379**A/G* гена *MMP1* + rs3025058**6A* гена *MMP3* + rs9619311**T* гена *TIMP3*; rs2276109**A* гена *MMP12* + rs8179090**G/G* гена *TIMP2.* В этнической выборке татар: rs1799750**2G* гена *MMP1* + + rs3025058**5A/6A* гена *MMP3*; rs1799750**1G/2G* гена *MMP1* + rs9619311**C* гена *TIMP3* и rs1799750**2G* гена *MMP1* + rs494379**G* гена *MMP1* + rs3025058**5A* гена *MMP3* (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов на развитие и прогрессирование РЖ достаточно широко исследуется многими учеными, однако на выборке населения РБ данное исследование проведено впервые.

Известно, что полиморфный локус rs1799750, расположенный в промоторном регионе гена *MMP1,* создает сайт для связывания транскрипционного фактора Ets благодаря дополнительно-

Таблица 5. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2276109 гена *MMP12* в выборках больных РЖ и индивидов контрольной группы в зависимости от этнической принадлежности

Генотип, аллель		Больные (в целом)	Контроль (в целом)	Русские с РЖ	Русские, контроль	Татары с РЖ	Татары, контроль
A/A	n_i	256	253	105	101	124	109
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	81.53 ± 2.19 (76.79–85.66)	78.09 ± 2.30 (73.18–82.47)	78.36 ± 3.56 (70.42–85.00)	83.47 ± 3.38 (75.63–89.60)	85.52 ± 2.92 (78.72–90.81)	69.87 ± 3.67 (62.02–76.95)
	χ^2	0.97		0.77		9.64	
	p (p_{fdr})	0.325 (0.547)		0.381 (0.572)		**0.002 (0.003)**	
	OR (CI)					2.55 (1.43–4.53)	
A/G	n_i	56	68	29	18	19	47
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	17.83 ± 2.16 (13.76–22.53)	20.99 ± 2.26 (16.68–25.83)	21.64 ± 3.56 (15.00–29.58)	14.88 ± 3.24 (9.06–22.49)	13.10 ± 2.80 (8.08–19.70)	30.13 ± 3.67 (23.05–37.98)
	χ^2	0.82		1.51		11.75	
	p (p_{fdr})	0.365 (0.547)		0.219 (0.572)		**0.0006 (0.002)**	
	OR (CI)					0.35 (0.19–0.63)	
G/G	n_i	2	3	0	2	2	0
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	0.64 ± 0.45 (0.08–2.28)	0.93 ± 0.53 (0.19–2.68)	0	1.65 ± 1.16 (0.20–5.84)	1.38 ± 0.97 (0.17–4.89)	0
	χ^2	0.001		0.16		0.14	
	p (p_{fdr})	0.972 (0.995)		0.687 (0.975)		0.705 (0.927)	
A	n_i	568	574	239	220	267	265
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	90.45 ± 1.17 (87.87–92.63)	88.58 ± 1.25 (85.88–90.93)	89.18 ± 1.90 (84.83–92.63)	90.91 ± 1.85 (86.56–94.21)	92.07 ± 1.59 (88.34–94.91)	84.94 ± 2.03 (80.48–88.72)
	χ^2	0.99		0.25		6.76	
	p (p_{fdr})	0.320 (0.577)		0.615 (0.644)		0.009 (0.159)	
G	n_i	60	74	29	22	23	47
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	9.55 ± 1.17 (7.37–12.13)	11.42 ± 1.25 (9.07–14.12)	10.82 ± 1.90 (7.37–15.17)	9.09 ± 1.85 (5.79–13.44)	7.93 ± 1.59 (5.09–11.66)	15.06 ± 2.03 (11.28–19.52)
	χ^2	0.99		0.25		6.76	
	p (p_{fdr})	0.320 (0.577)		0.615 (0.644)		0.009 (0.159)	

му гуанину. Экспериментально показано, что мутантный аллель *2G* обладает повышенной способностью связываться с рекомбинантным фактором ETS-1 в комплексе с C-JUN [22]. В результате проведенного нами исследования обнаружено, что гетерозиготный генотип rs1799750**1G/2G* гена *MMP1* является маркером повышенного риска развития РЖ для татар. Полученные нами данные расходятся с результатами, полученными S. Dey с коллегами [23]. В своем исследовании авторам не удалось выявить ассоциаций полиморфного локуса rs1799750 гена *MMP1* с риском развития РЖ для населения Индии. Однако ученые отмечают, что аллель rs1799750**2G* был мажорным аллелем в выборке больных и, скорее всего, является рисковым [23]. Для индийской популяции также показано, что носительство генотипов rs494379**A/G* и rs494379**G/G* гена *MMP1* оказывает протективный эффект в отношении метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также в отношении отдаленного метастазирования [23]. В настоящем исследовании выявлено, что носительство аллеля rs494379**G* гена *MMP1* является маркером повышенного риска развития РЖ, а носительство аллеля rs494379**A* и генотипа rs494379**A/A*, напротив, маркером пониженного риска развития РЖ

Таблица 6. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs9619311 гена *TIMP3* в выборках больных РЖ и индивидов контрольной группы в зависимости от этнической принадлежности

Генотип, аллель		Больные (в целом)	Контроль (в целом)	Русские с РЖ	Русские, контроль	Татары с РЖ	Татары, контроль
C/C	n_i	21	21	8	12	10	9
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	6.69 ± 1.41 (4.19–10.04)	6.69 ± 1.41 (4.19–10.04)	5.97 ± 2.05 (2.61–11.42)	7.69 ± 2.13 (4.04–13.05)	6.90 ± 2.10 (3.36–12.32)	7.56 ± 2.42 (3.52–13.87)
	χ^2	0.03		0.12		0.001	
	p (p_{fdr})	0.873 (0.995)		0.730 (0.975)		0.975 (1.000)	
C/T	n_i	106	129	40	71	53	40
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	33.76 ± 2.67 (28.54–39.28)	41.08 ± 2.78 (35.59–46.75)	29.85 ± 3.95 (22.26–38.36)	45.51 ± 3.99 (37.53–53.67)	36.55 ± 4.00 (28.72–44.95)	33.61 ± 4.33 (25.22–42.85)
	χ^2	3.29		6.84		0.14	
	p (p_{fdr})	0.070 (0.116)		**0.009 (0.013)**		0.713 (0.927)	
	OR (CI)			0.51 (0.31–0.83)			
T/T	n_i	187	164	86	73	82	70
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	59.55 ± 2.77 (53.90–65.03)	52.23 ± 2.82 (46.55–57.87)	64.18 ± 4.14 (55.44–72.27)	46.79 ± 3.99 (38.77–54.94)	56.55 ± 4.12 (48.08–64.75)	58.82 ± 4.51 (49.43–67.76)
	χ^2	3.13		8.11		0.06	
	p (p_{fdr})	0.077 (0.116)		**0.004 (0.013)**		0.805 (0.969)	
	OR (CI)			2.04 (1.27–3.27)			
C	n_i	148	171	56	95	73	58
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	23.57 ± 1.69 (20.30–27.09)	27.23 ± 1.78 (23.78–30.89)	20.90 ± 2.48 (16.19–26.26)	30.45 ± 2.61 (25.39–35.88)	25.17 ± 2.55 (20.28–30.58)	24.37 ± 2.78 (19.06–30.33)
	χ^2	2.03		6.35		0.01	
	p (p_{fdr})	0.154 (0.378)		0.012 (0.224)		0.911 (0.955)	
T	n_i	480	457	212	217	217	180
	$p_i \pm s_p$ (95% CI)	76.43 ± 1.69 (72.91–79.70)	72.77 ± 1.78 (69.11–76.22)	79.10 ± 2.48 (73.74–83.81)	69.55 ± 2.61 (64.12–74.61)	74.83 ± 2.55 (69.42–79.72)	75.63 ± 2.78 (69.67–80.94)
	χ^2	2.03		6.35		0.01	
	p (p_{fdr})	0.154 (0.378)		0.012 (0.224)		0.911 (0.955)	

для мужчин из РБ. Противоречия в полученных нами результатах и данных других авторов могут объясняться различиями в генетической структуре исследуемых популяций.

Нуклеотидная замена –735 *C>T* (rs2285053) в промоторе гена *MMP2* приводит к исчезновению сайта связывания фактора Sp-1, что существенно снижает активность промотора [24]. W. Shen с коллегами [25] провели метаанализ и выяснили, что сверхэкспрессия MMP2 оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов и клинико-патологические особенности РЖ. Авторы пришли к выводу, что сверхэкспрессия MMP2 может являться прогностическим маркером при РЖ и указывать на возможное распространение метастаз [25]. В исследовании, проведенном D.Y. Zhang с коллегами [26] в Китае, показано, что распределение частот аллелей и генотипов ДНК-локуса rs2285053 гена *MMP2* в группе больных РЖ и в группе здоровых индивидов сопоставимо и статистически значимых различий между группами не наблюдается. Результаты, полученные китайскими учеными, соответствуют данным, представленным в нашем исследовании.

Мутантный аллель локуса *MMP3* –1171 *5A>6A* (rs3025058) отличается от нормального присут-

Таблица 7. Сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные с РЖ, полученные с помощью алгоритма APSampler

Выборка		Сочетание аллелей/генотипов	Частота, %		p_{perm}	OR	95% CI
			больные	контроль			
Русские	Женщины	*MMP1.2*A/G + MMP3*6A + + TIMP3*T*	38.18	9.09	0.0443	6.18	1.31–29.16
	Мужчины	*MMP12*A + TIMP2*G/G*	100.00	91.36	0.0470	7.69	1.70–34.86
	Низко- и недифференцированный РЖ	*MMP3*5A + MMP9.1*C*	57.45	80.80	0.0071	0.32	0.15–0.67
	Высоко- и умеренно-дифференцированный РЖ	*MMP1.1*2G + + MMP12*A + TIMP3*T*	56.00	79.78	0.0108	0.32	0.15–0.69
Татары	Женщины	*MMP1.1*2G + MMP3*5A/6A*	43.33	8.00	0.0047	8.79	1.90–40.71
		*MMP1.2*A/A + MMP12*G*	3.33	18.52	0.0242	0.15	0.03–0.73
	Мужчины	*MMP1.1*1G/2G + TIMP3*C*	27.38	5.36	0.0029	6.66	1.89–23.44
	Высоко- и умеренно-дифференцированный РЖ	*MMP1.1*2G + MMP1.2*G + + MMP3*5A*	55.07	20.00	0.00002	4.90	2.38–10.12
		*MMP1.2*A + MMP12*G*	10.00	28.10	0.0184	0.28	0.12–0.68

Примечание. *MMP1.1* – rs1799750 гена *MMP1*; *MMP1.2* – rs494379 гена *MMP1*; *MMP3* – rs3025058 гена *MMP3*; *MMP9.1* – rs3918242 гена *MMP9*; *MMP12* – rs2276109 гена *MMP12*; *TIMP2* – rs8179090 гена *TIMP2*; *TIMP3* – rs9619311 гена *TIMP3*.

ствием дополнительного аденозина. Эксперименты с репортерными конструкциями показали снижение эффективности транскрипции для аллеля *6A*. Для этого же аллеля выявлено увеличение эффективности связывания со специфическим белковым комплексом, предположительно репрессором транскрипции [27]. Оценка роли полиморфного локуса rs3025058 гена *MMP3* в развитии РЖ проводилась учеными из Индии [28]. Авторами было обнаружено, что аллель rs3025058**5A* и генотип rs3025058**5A/6A* – маркеры повышенного риска развития РЖ для исследуемой популяции [28]. Полученные нами данные расходятся с результатами ученых из Индии, это может объясняться значительными этническими различиями исследуемых популяций.

Для полиморфного локуса –1562 *C>T* (rs3918242) в гене *MMP9* показано, что увеличение транскрипционной активности, ассоциированное с редким аллелем *T*, вызвано предпочтительным связыванием репрессора транскрипции с аллелем дикого типа [29]. В 2017 г. Z. Peng с коллегами [30] опубликовали результаты системного метаанализа, который был призван оценить связь между SNP rs3918242 (–1562 *C>T*) гена *MMP9* и риском развития злокачественных новообразований желудка. В результате проведенного метаанализа авторы выяснили, что полиморфный вариант –1562 *C>T*, расположенный в промоторной области гена *MMP9*, увеличивает риск развития РЖ [30]. R. Okada с соавт. [31] в этом же году опубликовали работу, в которой отмечали, что носительство генотипа rs17576**G/G* гена *MMP9* значительно чаще наблюдается у японцев, имеющих родственников первой и второй степени родства со злокачественными новообразованиями желудка, по сравнению с теми, у кого нет семейной истории развития РЖ. В проведенном нами ассоциативном исследовании статистически значимых результатов по полиморфным локусам rs3918242 и rs17576 гена *MMP9* для жителей нашего региона не обнаружено. Сведения из публикаций других авторов и полученные нами результаты в очередной раз подчеркивают необходимость учета этнической принадлежности индивидов в ассоциативных исследованиях.

Полиморфная замена rs2276109 (–82 *A>G*) гена *MMP12* оказывает влияние на связывание транскрипционного фактора AP-1 со своим респонсивным элементом в промоторе гена. Выявлено, что для аллеля *A* это связывание более эффективно. Для аллеля *G* показана ассоциация со сниженным уровнем транскрипции гена *MMP12*. По всей видимости, эта взаимосвязь обусловлена разницей в эффективности связывания AP-1 аллелем *A* и *G* [32]. Полиморфный локус rs2276109 гена *MMP12* рассматривается учеными при многих злокачественных новообразованиях, тем не менее не всегда данные исследователей согласуются между собой и позволяют однозначно утверждать об эффекте изучаемого локуса. Так, ученые из Китая [33] провели метаанализ, в котором попытались выяснить взаимосвязь между полиморфным вариантом –82 *A>G* гена *MMP12* и риском развития злокачественных опухолей, в

частности рассматривались девять нозологий, в том числе аденокарцинома желудка. Авторам удалось выявить ассоциацию только для эпителиальной карциномы яичника; ученые обнаружили, что аллель rs2276109**G* является генетическим фактором риска развития данной патологии. Связи между SNP –82 *A>G* гена *MMP12* и восприимчивостью к другим опухолям авторами не обнаружено [33]. S. VAN Nguyen с коллегами [34] провели исследование, в котором оценивали связь между однонуклеотидной заменой rs2276109 гена *MMP12* и колоректальным раком у шведских пациентов. В работе показано, что генотип rs2276109**A/A* гена *MMP12* связан с более высоким риском развития диссеминированного колоректального рака [34]. В нашем исследовании обнаружено, что генотип rs2276109**A/A* гена *MMP12* достоверно повышает риск развития злокачественных опухолей желудка у татар, а гетерозиготный генотип rs2276109**A/G* является протективным в отношении изучаемой патологии для данной этнической подгруппы.

В зарубежной литературе также имеется множество публикаций, в которых изучается роль полиморфных локусов генов тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в канцерогенезе различной локализации. В недавнем исследовании ученые из Турции, изучая роль полиморфного локуса rs8179090 гена *TIMP2* в наследственной предрасположенности к раку мочевого пузыря, пришли к выводу, что полиморфный локус rs8179090 не связан с риском развития данной патологии [35]. Результаты ученых из Индии показали повышенный риск развития рака желчного пузыря у испытуемых, имеющих генотипы rs8179090**G/C* и (*C/C* + *G/C*) по сравнению с контрольной выборкой [17]. В китайской популяции [36] носители генотипа rs8179090 (*C/C* + *G/C*) имеют на 51% более высокий риск развития РЖ по сравнению с носителями генотипа rs8179090**G/G*. Повышенный риск был особенно очевиден у молодых индивидов в возрасте до 58 лет и у курильщиков [36]. В нашем исследовании значимых ассоциаций полиморфного локуса rs8179090 гена *TIMP2* с риском развития РЖ для жителей РБ не обнаружено. Возможным объяснением таких противоречивых результатов является наличие этнос-зависимых ассоциаций между аллелями генов и клиническими особенностями изучаемой патологии.

Литературные данные относительно влияния полиморфного локуса rs9619311 гена *TIMP3* на развитие онкопатологии также весьма противоречивы. H.-T. Tsai с соавт. [37] показали, что для тайваньских женщин носительство генотипов rs9619311**C/T* или rs9619311**C/C* гена *TIMP3* является протективным в отношении гепатоцеллюлярного рака по сравнению с женщинами, имеющими генотип rs9619311**T/T*. Коллективом авторов из Польши [38] опубликованы результаты исследования, в котором показано, что генетические вариации полиморфного локуса rs9619311 гена *TIMP3* не связаны с высоким риском развития рака мочевого пузыря для польской популяции. В нашем исследовании выявлено, что носительство генотипа rs9619311**T/T* гена *TIMP3* достоверно повышает риск развития злокачественных новообразований желудка у русских, а гетерозиготный генотип rs9619311**C/T* является маркером пониженного риска развития РЖ для данной этнической подгруппы. Полученные нами данные, а также результаты других исследований показывают, что влияние полиморфного локуса rs9619311 гена *TIMP3* на риск развития злокачественных опухолей различной локализации требует дальнейшего изучения.

Особое внимание заслуживают исследования, направленные на изучение влияния сочетаний аллелей/генотипов полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов на риск развития онкопатологии. Z. Rahimi с коллегами [39], исследуя роль полиморфных локусов rs3918242 (–1562 *C>T*) гена *MMP9* и rs2285053 (–735 *C>T*) гена *MMP2,* пришли к выводу, что сочетание аллеля rs3918242**T* гена *MMP9* с аллелем rs2285053**C* гена *MMP2* значительно увеличивает предрасположенность курдских женщин из Западного Ирана к раку молочной железы. Исследование, проведенное в Нидерландах [40], показало, что носительство аллеля *G* полиморфного локуса –181 *A>G* гена *MMP7* в сочетании с носительством аллеля *T* полиморфного локуса 303 *C>T* гена *TIMP2* связано с более плохим прогнозом выживаемости для больных РЖ. В проведенном нами исследовании на выборке индивидов из РБ показаны сочетания аллелей и генотипов полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, ассоциированные с повышенным, а также с пониженным риском развития РЖ (табл. 7). Полученные нами, а также показанные другими учеными результаты часто расходятся, тем не менее выявленные сочетания аллелей и генотипов в случае подтверждения полученных результатов на независимой выборке могут служить основой для создания тест-системы по идентификации лиц с высоким риском развития онкопатологии.

Таким образом, в ходе проведенных исследований нами получены статистически значимые результаты, обладающие высокой научной новизной и практической значимостью, которые позволяют глубже понять механизмы и молекулярные основы патогенеза РЖ, а также идентифицировать важные молекулярно-генетические

маркеры риска развития заболевания для жителей нашего региона.

Исследование поддержано РФФИ (грант № 17-44-020497 р_а) и программой поддержки биоресурсных коллекций ФАНО.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2019. 250 с.
2. *Egger G., Liang G., Aparicio A., Jones P.A.* Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy // Nature. 2004. V. 429. № 6990. P. 457–463. https://doi.org/10.1038/nature02625
3. *Ганусевич И.И.* Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. I. Характеристика ММП, регуляция их активности, прогностическое значение // Онкология. 2010. Т. 12. № 1. С. 10–16.
4. *Короткова Е.А., Иванников А.А., Огнерубов Н.А. и др.* Рак желудка: молекулярно-биологические особенности // Вестник ТГУ. 2014. Т. 19. № 3. С. 957–969.
5. *Mathew C.G.* The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // Methods Mol. Biol. 1985. V. 2. P. 31–34. https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31
6. *Пономаренко И.В.* Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях // Науч. результат. Медицина и фармация. 2018. Т. 4. № 2. С. 40–54. https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
7. *Schlesselman J.* Case-control studies: design, conduct, analysis. N.Y.; Oxford: Oxford Univ. Press, 1982. P. 58–96.
8. *Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A. et al.* A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // Genetics. 2005. V. 171. № 4. P. 2113–2121. https://doi.org/10.1534/genetics.105.048090
9. *Cugino D., Gianfagna F., Ahrens W. et al.* Polymorphisms of matrix metalloproteinase gene and adiposity indices in European children: results of the IDEFICS study // Int. J. Obes. 2013. V. 37. № 12. P. 1539–1544. https://doi.org/10.1038/ijo.2013.21
10. *Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М.* Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журн. акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI. № 1. С. 113–125.
11. *Zhang J., Sarkar S., Yong V.W.* The chemokine stromal cell derived factor-1 ($CXCL_{12}$) promotes glioma invasiveness through MT_2-matrix metalloproteinase // Carcinogenesis. 2005. V. 26. № 12. P. 2069–2077. https://doi.org/10.1093/carcin/bgi183
12. *Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнозов Е.Л.* Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сиб. онкологический журн. 2003. № 2. С. 62–70.
13. *Liu H.-Q., Song S., Wang J.-H., Zhang S.-L.* Expression of MMP-3 and TIMP-3 in gastric cancer tissue and its clinical significance // Oncol. Lett. 2011. V. 2. № 6. P. 1319–1322. https://doi.org/10.3892/ol.2011.399
14. *Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н.* Матриксные металлопротеиназы, их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 2. С. 11–22. https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11
15. *Benzing C., Lam H., Tsang C.M. et al.* TIMP-2 secreted by monocyte-like cells is a potent suppressor of invadopodia formation in pancreatic cancer cells // BMC Cancer. 2019. V. 19. № 1. P. 1214–1227. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6429-z
16. *Wang K., Wang G., Huang S. et al.* Association between *TIMP-2* gene polymorphism and breast cancer in Han Chinese women // BMC Cancer. 2019. V. 19. № 1. P. 446–454. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5655-8
17. *Ondruschka C., Buhtz P., Motsch C. et al.* Prognostic value of MMP-2, -9 and TIMP-1,-2 immunoreactive protein at the invasive front in advanced head and neck squamous cell carcinomas // Pathol. Res. Pract. 2002. V. 198. № 8. P. 509–515. https://doi.org/10.1078/S0344-0338(04)70292-7
18. *Sharma K.L., Misra S., Kumar A., Mittal B.* Higher risk of matrix metalloproteinase (*MMP-2, 7, 9*) and tissue inhibitor of metalloproteinase (*TIMP-2*) genetic variants to gallbladder cancer // Liver Int. 2012. V. 32. № 8. P. 1278–1286. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02822.x
19. *Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А.* Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вестник новых мед. технологий. 2011. Т. XVIII. № 2. С. 86–89.
20. *Miyazaki T., Kato H., Nakajima M. et al.* An immunohistochemical study of TIMP-3 expression in oesophageal squamous cell carcinoma // Br. J. Cancer. 2004.

V. 91. № 8. P. 1556–1560.
https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602185

21. *Рубанович А.В., Хромов-Борисов Н.Н.* Воспроизводимость и предсказательная ценность результатов в генетике предрасположенностей // Мол. медицина. 2014. № 2. С. 8–12.

22. *Rutter J.L., Mitchell T.I., Butticè G. et al.* A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription // Cancer Res. 1998. V. 58. № 23. P. 5321–5325.

23. *Dey S., Ghosh N., Saha D. et al.* Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter polymorphisms are well linked with lower stomach tumor formation in eastern Indian population // PLoS One. 2014. V. 9. № 2. P. e88040.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088040

24. *Yu C., Zhou Y., Miao X. et al.* Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer // Cancer Res. 2004. V. 64. № 20. P. 7622–7628.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1521

25. *Shen W., Xi H., Wei B., Chen L.* The prognostic role of matrix metalloproteinase 2 in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2014. V. 140. № 6. P. 1003–1009.
https://doi.org/10.1007/s00432-014-1630-6

26. *Zhang D.Y., Wang J., Zhang G.Q. et al.* Correlations of *MMP-2* and *TIMP-2* gene polymorphisms with the risk and prognosis of gastric cancer // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. V. 8. № 11. P. 20391–20401.

27. *Ye S., Eriksson P., Hamsten A. et al.* Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. № 22. P. 13055–13060.
https://doi.org/10.1074/jbc.271.22.13055

28. *Dey S., Stalin S., Gupta A. et al.* Matrix metalloproteinase3 gene promoter polymorphisms and their haplotypes are associated with gastric cancer risk in eastern Indian population // Mol. Carcinog. 2012. V. 51. № 1. P. E42–E53.
https://doi.org/10.1002/mc.21837

29. *Zhang B., Ye S., Herrmann S.M. et al.* Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis // Circulation. 1999. V. 99. № 14. P. 1788–1794.
https://doi.org/10.1161/01.cir.99.14.1788

30. *Peng Z., Jia J., Gong W. et al.* The association of matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphisms with gastric cancer risk: a meta-analysis // Oncotarget. 2017. V. 8. № 58. P. 99024–99032.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.20931

31. *Okada R., Naito M., Hattori Y. et al.* Matrix metalloproteinase 9 gene polymorphisms are associated with a multiple family history of gastric cancer // Gastric Cancer. 2017. V. 20. № 2. P. 246–253.
https://doi.org/10.1007/s10120-016-0608-2

32. *Jormsjö S., Ye S., Moritz J. et al.* Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease // Circ. Res. 2000. V. 86. № 9. P. 998–1003.
https://doi.org/10.1161/01.res.86.9.998

33. *Chen S.-S., Song J., Tu X.-Y. et al.* The association between *MMP-12* 82 *A/G* polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. V. 8. № 7. P. 10845–10854.

34. *VAN Nguyen S., Skarstedt M., Löfgren S. et al.* Gene polymorphism of matrix metalloproteinase-12 and -13 and association with colorectal cancer in Swedish patients // Anticancer Res. 2013. V. 33. № 8. P. 3247–3250.

35. *Pençe S., Özbek E., Ozan Tiryakioğlu N. et al.* rs3918242 variant genotype frequency and increased TIMP-2 and MMP-9 expression are positively correlated with cancer invasion in urinary bladder cancer // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2017. V. 63. № 9. P. 46–52.
https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.9.9

36. *Yang L., Gu H.-J., Zhu H.-J. et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 G-418C polymorphism is associated with an increased risk of gastric cancer in a Chinese population // Eur. J. Surg. Oncol. 2008. V. 34. № 6. P. 636–641.
https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.09.003

37. *Tsai H.-T., Hsieh M.-J., Chiou H.-L. et al. TIMP-3* –1296 *T>C* and *TIMP-4* –55 *T>C* gene polymorphisms play a role in the susceptibility of hepatocellular carcinoma among women // Tumour Biol. 2014. V. 35. № 9. P. 8999–9007.
https://doi.org/10.1007/s13277-014-2170-z

38. *Wieczorek E., Reszka E., Jablonowski Z. et al.* Genetic polymorphisms in matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MPs (TIMPs), and bladder cancer susceptibility // BJU Int. 2013. V. 112. № 8. P. 1207–1214.
https://doi.org/10.1111/bju.12230

39. *Rahimi Z., Yari K., Rahimi Z.* Matrix metalloproteinase-9 –1562*T* allele and its combination with *MMP-2* –735*C* allele are risk factors for breast cancer // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. V. 16. № 3. P. 1175–1179.
https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.3.1175

40. *Kubben F.J., Sier C.F., Meijer M.J. et al.* Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer // Br. J. Cancer. 2006. V. 95. № 6. P. 744–751.
https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603307

The Role of Polymorphic Variants of Several Genes of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in the Development of Gastric Cancer

L. F. Gallyamova[a, *], A. Kh. Nurgalieva[a], I. I. Khidiyatov[b], T. R. Nasibullin[c], F. R. Munasypov[d], Sh. M. Khusnutdinov[d], R. R. Rakhimov[d], R. R. Abdeev[d], D. D. Sakaeva[b], and E. K. Khusnutdinova[a, c]

[a] *Bashkir State University, Ufa, 450076 Russia*

[b] *Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*

[c] *Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

[d] *Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: liliyagallyamova@mail.ru*

The main function of matrix metalloproteinases is the degradation of the extracellular matrix and participation in signal transduction. In addition, it is known that they are involved in all stages of the progression of the tumor process. The activity of metalloproteinases can be regulated by interactions with specific inhibitors of matrix metalloproteinases, so the latter are also able to participate in tumor growth. The genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors, as well as many other genes, are characterized by polymorphism. We have analyzed the frequency distribution of the alleles and genotypes of the polymorphic loci rs1799750 and rs494379 of the *MMP1* gene, rs2285053 of the *MMP2* gene, rs3025058 of the *MMP3* gene, rs3918242 and rs17576 of the *MMP9* gene, rs2276109 of the *MMP12* gene, rs8179090 of the *TIMP2* gene and rs9619311 of the *TIMP3* gene in 314 patients with gastric cancer, as well as in 339 unrelated healthy individuals living in the Republic of Bashkortostan. It was shown that markers of the increased risk of developing gastric cancer for Tatars are the genotypes rs1799750**1G/2G* of the *MMP1* gene and rs2276109**A/A* of the *MMP12* gene, for Russians – the genotype rs9619311**T/T* of the *TIMP3* gene. Were found associations of the allele rs494379**G* of the *MMP1* gene with a risk of developing malignant tumors of the stomach in men. Using the APSampler algorithm were identified combinations of alleles/genotypes are associated with an increased and a reduced risk of developing gastric oncopathologies. The obtained results confirm the influence of the studied polymorphic variants of the genes of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors on the risk of developing gastric cancer and are important for understanding the genetic structure of the studied pathology.

Keywords: gastric cancer, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, association, polymorphic variant.