DOI:https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2020.02

Я. Ю. Войтів[1], О. Ю. Усенко[1], В. Є. Досенко[2]

[1] ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМНУ, м. Київ

[2] Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАНУ, м. Київ

АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-2 (C^{-1306}→T) ТА ТКАНИННОГО ІНГІБІТОРА МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-2 (G^{303}→A) У ХВОРИХ З ЕВЕНТРАЦІЯМИ

Реферат. *Мета*. Провести аналіз частоти поліморфних варіантів генів матриксної металопротеїнази-2 (C^{-1306}→T) (MMP-2) та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 (G^{303}→A) (TIMP-2) у хворих з евентраціями. Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були 11 пацієнтів з евентраціями та 44 пацієнти з патологією сполучної тканини. Проведені лабораторні, генетичні та статистичні дослідження.

Результати та їх обговорення. Отримані нами дані дослідження поліморфних варіантів генів MMP-2 (C^{-1306} →T) та TIMP-2 (G^{303}→A) в українській популяції, в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США. Проаналізовано усі моделі успадкування, та визначено найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке, якою виявилась рецесивна модель.

Висновки. У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 (C^{-1306} →T), та TIMP-2 (G^{303}→A) встановлено, що поліморфні варіанти вказаних генів достовірно не асоціюють з розвитком евентрації.

Ключові слова: *евентрація, MMP-2, TIMP-2, поліморфізм генів.*

Вступ

Евентрація – це очеревинний та м'язово-апоневротичний дефект черевної стінки після лапаротомії, внаслідок чого створюються умови для розгерметизації черевної порожнини і виходу внутрішніх органів за її межі [1, 2]. Це одне з найбільш небезпечних ускладнень в абдомінальній хірургії, яке зустрічається у 0,2-7,0 % (2,0 % в середньому) пацієнтів після лапаротомій [3]. Евентрація призводить до розвитку кишкової непрохідності, післяопераційного перитоніту, формування кишкових нориць [4].

Найчастішими факторами ризику є: вік старше 65 років, нестабільна гемодинаміка, підвищений внутрішньочеревний тиск, ургентні операції, гіпопротеїнемія, анемія, операції на товстій кишці та інші. Окремо виділяють місцеві сприяючі фактори, такі як: недосконаліть хірургічної техніки, невірна тактика хірурга при закритті лапаротомної рани. Однією з причин, яка найчастіше викликає евентрацію є нагноєння післяопераційної рани [5].

Не дивлячись на те, що роль порушення регенераційних та репараційних процесів у виникненні евентрацій є безсумнівною, наукових публікацій та досліджень на сучасному методичному рівні на цю тему недостатньо, а існуючі, переважно стосуються розвитку післяопераційних вентральних гриж [6].

Необхідне поглиблене вивчення механізмів репарації та причин її порушень в ділянці формування післяопераційного рубця.

З огляду на майже не досліджену роль генетичної схильності у розвитку післяопераційних ускладнень, а саме евентрацій, ми задались метою вивчити поліморфізм генів, що кодують матриксну металопротеїназу 2-го типу (MMP-2) та тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ 2-го типу (TIMP-2) у даної групи хворих. Обрання саме цих генів не було випадковим — ми керувалися основними відомими патофізіологічними механізмами, які беруть участь у формуванні післяопераційного рубця [7].

Матриксні металопротеїнази (MMP) – це група ензимів, представлена цистеїновими, сериновими, аспартильними й металозалежними протеїназами. MMP відіграють основну роль в обміні білків сполучної тканини, беруть участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах. MMP-2,9 виявляють високу спорідненість до колагену IV типу, тому іноді їх називають колагеназами IV типу. MMP-2 займають центральну позицію в регулюванні балансу між процесами синтезу та протеолізу в позаклітинному матриксі, впливають на реалізацію фізіологічних процесів та патологічних змін в організмі. Основними регуляторами матриксних металопротеїназ є тканинні інгібітори металопротеїназ – TIMP. Усі 4 групи TIMP здатні пригнічувати протеоліз латентних форм та інгібувати активні форми MMP, але TIMP-1 активніший щодо MMP-9, а TIMP-2 виявляє специфічність стосовно MMP-2 [8].

Мета досліджень

Провести аналіз частоти поліморфних варіантів генів ММР-2 (C^{-1306} →T) та TIMP-2 (G^{303}→A) у хворих з евентраціями.

Матеріали і методи досліджень

Об'єктом дослідження були 55 пацієнтів, що лікувались у ДУ «НІХТ імені О.О. Шалімова», з яких 11 хворих з евентраціями, 44 пацієнти з фенотипічними ознаками НДСТ. Для оцінки поліморфізму генів в популяції обстежено 80 практично здорових людей, які співставні за віком і статтю з досліджуваними. Недиференційовану дисплазію сполучної тканини (НДСТ) діагностували за напрацьованою методикою (патент України на корисну модель №120158 UA). Ступінь дисплазії оцінювали за оригінальною клінічною скринінг-шкалою, напрацьованою на основі таблиці критеріїв вираженості дисплазії сполучної тканини за Т. Ю. Смольновою (2003).

Генетичні дослідження проводили в лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Забір букального епітелію проводився з використанням букальних щіток з наступним заморожуванням зразків та їх зберіганням при температурі 20° С. ДНК для генотипування екстрагували із зразків з використанням наборів Diatom™ Prep 200 («Лаборатория Изоген», РФ) відповідно до протоколу виробника.

Методом ПЛР у реальному часі досліджували наступні поліморфізми: C^{-1306} →T (MMP2), rs243865 та G^{303}→A (TIMP2), rs9900972. Реакції ампліфікації проводили з використанням Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США) в кінцевій реакції об'ємом 20 мкл, який містив 2X TaqMan Універсальний Master Mix (Applied Biosystems, США), assay C_1792560_10 і матричну ДНК. Ампліфікація фрагментів генів складалася зі стадії денатурації при 95° С протягом 20 с, а потім 40 циклів ампліфікації при 95° С протягом 3 с і 60° С протягом 30 сек. Аналіз даних проводився з 7500 Fast Real-Time PCR Software (Applied Biosystems, Foster City, USA).

Основну частину статистичного аналізу було проведено з використанням програми «Statistica 7.0» (SPSS) **та Excel 2000.** Номінальні дані подано у вигляді кількісних та відсоткових значень. Достовірність відмінностей середніх величин у групах із різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного статистичного аналізу (URL: http://www.dgmp.kyiv.ua/index.php/snip-ka). Відповідність розподілу генотипів перевіряли за допомогою тесту Харді – Вайнберга. Для порівняння розподілу генотипів у дослідній та контрольній групах застосовували $\chi 2$-критерій Пірсона.

Результати досліджень та їх обговорення

У досліджуваній групі пацієнтів з евентраціями, переважну більшість склали хворі після ургентних операцій з приводу поширеного перитоніту (3), гострої кишкової непрохідності (3), деструктивного панкреатиту (2), торакоабдомінальної травми (1), резекційних операцій на товстій кишці (2).

В обстежених нами пацієнтів з евентраціями травлення ознаки НДСТ виявлені у 7 (63,6 %) пацієнтів. Найчастіше зустрічались наступні фенотипічні синдроми НДСТ: вісцеральний (85,7 %) та аритмічний (57,2 %) синдроми.

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів ММР-2 (C^{-1306} →T), та TIMP2 (G^{303}→A) із ризиком розвитку зовнішніх кишкових нориць був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у досліджуваних групах пацієнтів (табл. 1).

При аналізі моделей успадкування гену ММР-2 (C^{-130}6→T), а саме: кодомінантної, домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної у групі контролю (n=80) та дослідній групі 1 з фенотипічними ознаками НДСТ (n=44)

Таблиця 1

Розподіл поліморфних варіантів генів ММР-2 (C^{-1306} →T), rs243865 та TIMP-2 (G^{303}→A), rs9900972 у досліджуваних групах

Досліджуваний ген		Контрольна група n=80 (%)	Дослідна група 1 (з фенотипічними ознаками ДСТ) n=44 (%)	Дослідна група 2 (з евентраціями) n=11 (%)
ММР-2 (C^{-1306} →T)	CC	38 (47,5%)	26 (59,1%)	6 (54,5%)
	CT	34 (42,5%)	16 (36,4%)	4 (36,4%)
	TT	8 (10%)	2 (4,5%)	1 (9,1%)
Тест Харді–Вайнберга (χ^2, p)		χ^2=0,01, p>0,05	χ^2=0,05, p>0,05	χ^2=0,01, p>0,05
Тест χ^2, (χ^2, p)		-	χ^2=2,051 , p>0,05	χ^2=0,195, p>0,05
TIMP-2 (G^{303}→A),	GG	50 (50%)	24 (54,5%)	5 (45,5%)
	GA	32 (40%)	15 (34,1%)	5 (45,5%)
	AA	8 (10%)	5 (11,4%)	1 (9,1%)
Тест Харді–Вайнберга (χ^2, p)		χ^2=0,18, p>0,05	χ^2=1,15, p>0,05	χ^2=0,18, p>0,05
Тест χ^2, (χ^2, p)		-	χ^2=0,425, p>0,05	χ^2=0,119, p>0,05

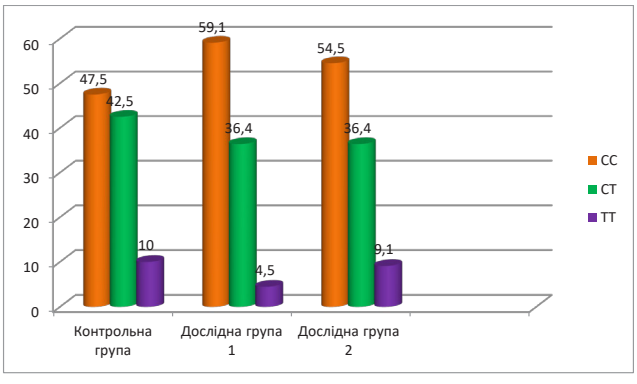
виявлено, що розподіл генотипів відповідає закону Харді- Вайнберга (p>0,05). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи, нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей (p>0,05).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці нижче наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке (табл. 2).

Аналіз мультиплікативної моделі успадкування гену ММР-2 (C^{-1306}→T), при порівнянні групи контролю (n=80) та дослідної групи 2 з евентраціями (n=11) засвідчив відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга (p>0,05). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи ми не знайшли статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей (p>0,05).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке (табл. 3).

При аналізі частоти алельного поліморфізму гену ММР-2 виявлено, що носіїв домінуючого в усіх групах СС-генотипу було найбільше у групі з фенотипічними ознаками НДСТ (дослідна 1): 59,1 % проти 47,5 % (p>0,05) в контролі (діаграма 1). Тоді як носіїв гомозиготного ТТ-генотипу, в дослідній 1 групі, було більш як вдвічі менше (4,5 % проти 10 % (p>0,05)). У дослідних 2 групі з евентраціями розподіл частоти поліморфізму промотору гену ММР-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по СС, СТ і ТТ варіантам. При порівнянні з дослідною 1 групою (фенотипічні ознаки НДСТ) розподіл співпадав по СС і СТ алелям, носіїв гомозиготного ТТ генотипу було вдвічі менше (4,5 % проти 9,1 % (p>0,05)).



Діаграма 1. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору (C^{-1306} →T) гену ММР-2

При аналізі моделей успадкування TIMP-2 (G^{303}→A), у групах контролю (n=80) та дослідної групи 1 з фенотипічними ознаками патології сполучної тканини (n=44) нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та групі практично здорових людей (p>0,05) (табл. 4).

При аналізі алельного поліморфізму промотору гена TIMP-2 (G^{303}→A), у групах контролю (n=80) та дослідної групи 2 з евентраціями (n=11) відмінності частоти розподілу генотипів були на статистично недостовірними.

Таблиця 2

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з фенотипічними ознаками НДСТ. Відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом

Генотип	Контрольна група n=80 (%)	Дослідна група 1 (з фенотипічними ознаками НДСТ) n=44 (%)	Відношення шансів	p-value	AIC
CC+CT	72 (90 %)	42 (95.5 %)	1.00		
TT	8 (10 %)	2 (4.5 %)	0.43 (0.06 - 1.81)	0.3	16.12

Таблиця 3

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування у пацієнтів з евентраціями. Відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом

Генотип	Контрольна група n=80 (%)	Дослідна група 2 (з евентраціями) n=11 (%)	Відношення шансів	p-value	AIC
CC+CT	72 (90 %)	10 (90.9 %)	1.00		
TT	8 (10 %)	1 (9.1 %)	0.9 (0.05 - 5.71)	0.92	12.74

Таблиця 4

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування у пацієнтів з фенотипічними ознаками НДСТ. Відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом

Генотип	Контрольна група n=80 (%)	Дослідна група 2 (з фенотипічними ознаками НДСТ) n=44 (%)	Відношення шансів	p-value	AIC
GG+GA	72 (90 %)	39 (88.6 %)	1.00		
AA	8 (10 %)	5 (11.4 %)	1.15 (0.33 - 3.7)	0.81	16.1

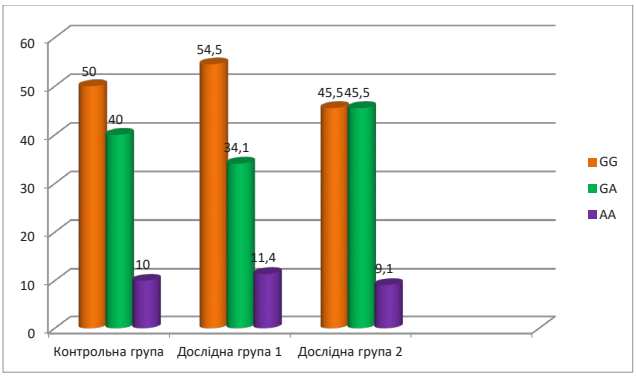
Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у дослідній 2 групі була перевірена з допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке (табл. 5).

Таблиця 5

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування у пацієнтів з евентраціями. Відношення шансів з 95 % довірчим інтервалом

Генотип	Контрольна група n=80 (%)	Дослідна група 2 (з евентраціями) n=11 (%)	Відношення шансів	p-value	AIC
GG+GA	72 (90 %)	10 (90.9 %)	1.00		
AA	8 (10 %)	1 (9.1 %)	0.9 (0.05-5.71)	0.92	12.69

В обстеженій популяції у групі контролю та у дослідній групі 1 розподіл носіїв GG, GA та AA генотипів загалом був схожим (діаграма 2). Проте, у групі пацієнтів з евентраціями (дослідна 2) розподіл носіїв генотипів GG, GA відрізнявся. Так, гомозиготний GG варіант домінував у контрольній та дослідній 1 групі (50,0 % та 54,5 % відповідно), тоді як у групі пацієнтів з евентраціями гомозиготний GG та гетерозиготний GA генотип зустрічався однаково часто (45,5 %). Гетерозиготний GA генотип у дослідній групі 2 зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1 % проти 40 %, p=0,057) та в 1,6 рази рідше ніж у дослідній 1 групі (p>0,05). Кількість носіїв гомозиготного AA генотипу в досліджуваних групах суттєво не відрізнялись (діаграма 3).



Діаграма 2. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору (G^{303}→A) гену TIMP-2

Отримані нами дані дослідження поліморфних варіантів генів MMP-2 (C^{-1306} →T) та TIMP-2 (G^{303}→A) в українській популяції (n=80), в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США [9]. При цьому, ми встановили суттєві відмінності при порівнянні з популяціями африканської та азіатської раси [10]. Цікавим є те, що у вказаних популяціях частота основного C алеля гена MMP-2 (rs243865) становила 93,7 % (Африка) та 90 % (Азія), що значно перевищує показники нашої контрольної групи (76 %) та європейської популяції (75,5 %). Тоді як, мінорний T алель зустрічався у 24 % контрольної групи, і в 10 % (Азія) та 6,7 % (Африка), відповідно.

При аналізі частоти алельного поліморфізму гена MMP-2 та TIMP-2 у дослідній групі 2 не було виявлено статистично достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по CC, CT і TT варіантам.

У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 (C^{-1306}→T), та TIMP-2 (G^{303}→A) встановлено, що поліморфні варіанти вказаних генів достовірно не асоціюють з розвитком евентрації.

Враховуючи роль матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у процесах синтезу та протеолізу, ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу, обміні білків сполучної тканини, здатність впливати на проникність судинної стінки та ангіогенез актуальність їх вивчення у контексті патогенезу виникнення евентрацій є безсумнівною.

Виявлені нами особливості алельних варіантів генів MMP-2 (C^{-1306} →T), та TIMP-2 (G^{303}→A) у групах пацієнтів з евентраціями та патологією сполучної тканини є підставою для подальшого вивчення та пошуку молекулярно-генетичних маркерів, що кодують основні ланки патогенезу післяопераційних ускладнень.

Висновки

Отримані нами дані дослідження поліморфних варіантів генів MMP-2 (C^{-1306} →T) та TIMP-2 (G^{303}→A) в українській популяції, в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США.

Алельний поліморфізм промотору генів MMP-2 (C^{-1306}→T) та TIMP-2 (G^{303}→A) у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняться від показників контрольної групи.

Молекулярно-генетичні дослідження можуть бути новим перспективним напрямом для напрацювання сучасних персоніфікованих діагностичних критеріїв та моделей прогнозування розвитку та перебігу післяопераційних ускладнень.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Rodrнguez-Hermosa JI, Codina-Cazador A, Ruiz B, Roig J, Gironиs J, Pujadas M et al. (2005) Risk factors for acute abdominal wall dehiscence after laparotomy in adults. Cir Esp 2005; 77: 280-286.
2. Бойко ВВ, Савві СО, Житецький ВВ, Новиков ЄА. Профілактика евентрацій після повторних операцій на органах черевної порожнини. Харківська хірургічна школа. 2012; 2(53):11-12.
3. Gembal P, Grzegorczyk W, Grabowski B, Milik K, Rola R. Eventrations--the prospective analysis of risk factors of eventrations patients after laparotomy treated in 8 surgical departments of Podkarpacie District. Wiad Lek 2006; 59: 767-771.
4. Измайлов СГ, Гараев ВН. Профилактика и лечение эвентрации после релапаротомии. Хирургия. 2001; 12:14-15.
5. Colozzi S, Clementi M, Cianca G, De Santis G, Sista F, et al. Early Postoperative Eventration: Surgical Treatment with Use of Biological Prosthesis. J Clin Case Rep. 2006; 6: 773. DOI: 10.4172/2165-7920.1000773
6. Harrison B, Sanniec K, Janis JE. Collagenopathies-Implications for Abdominal Wall Reconstruction: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(10):1036. DOI:10.1097/GOX.0000000000001036
7. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circulation Res. 2003;2: 827-39.
8. Fassina G, Ferrari N, Brigati C. Tissue inhibitors of metalloproteases: Regulation and biological activities. Clin Experim Metastas 2000; 18: 111–20.
9. Xu E. Lai M. Lv B. Xing X. Huang Q. Xia X. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 promoter is associated with colorectal cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2004;324:999–1003;
10. Li Y, Sun DL, Duan YN, Zhang XJ, Wang N, Zhou RM, et al. Association of functional polymorphisms in MMPs genes with gastric cardia adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in high incidence region of North China. Mol Biol Rep. 2010; 37(1):197-205.

REFERENCES

1. Rodrнguez-Hermosa JI, Codina-Cazador A, Ruiz B, Roig J, Gironиs J, Pujadas M et al. (2005) Risk factors for acute abdominal wall dehiscence after laparotomy in adults. Cir Esp 2005; 77: 280-286.
2. Bojko VV, Savvi SO, Zhy`tecz`ky`j VV, Novy`kov YeA. Profilakty`ka eventracij pislya povtorny`x operacij na organax cherevnoyi porozhny`ny`. Xarkivc`ka xirurgichna. shkola. 2012; 2(53):11-12. [In Ukr].
3. Gembal P, Grzegorczyk W, Grabowski B, Milik K, Rola R. Eventrations--the prospective analysis of risk factors of eventrations patients after laparotomy treated in 8 surgical departments of Podkarpacie District. Wiad Lek 2006; 59: 767-771.
4. Izmajlov SG, Garaev VN. Profilaktika i lechenie jeventracii posle relaparotomii. Hirurgija. 2001; 12:14-15. [In Rus].
5. Colozzi S, Clementi M, Cianca G, De Santis G, Sista F, et al. Early Postoperative Eventration: Surgical Treatment with Use of Biological Prosthesis. J Clin Case Rep. 2006; 6: 773. DOI: 10.4172/2165-7920.1000773
6. Harrison B, Sanniec K, Janis JE. Collagenopathies-Implications for Abdominal Wall Reconstruction: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(10):1036. DOI:10.1097/GOX.0000000000001036
7. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circulation Res. 2003;2: 827-39.
8. Fassina G, Ferrari N, Brigati C. Tissue inhibitors of metalloproteases: Regulation and biological activities. Clin Experim Metastas 2000; 18: 111–20.
9. Xu E. Lai M. Lv B. Xing X. Huang Q. Xia X. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 promoter is associated with colorectal cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2004;324:999–1003;
10. Li Y, Sun DL, Duan YN, Zhang XJ, Wang N, Zhou RM, et al. Association of functional polymorphisms in MMPs genes with gastric cardia adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in high incidence region of North China. Mol Biol Rep. 2010; 37(1):197-205.

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 (C^{-1306}→T) И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 (G303 →A) У БОЛЬНЫХ С ЭВЕНТРАЦИЕЙ

Я. Ю. Войтив, О. Ю. Усенко, В. Е. Досенко

Реферат. *Цель.* Провести анализ частоты полиморфных вариантов генов матриксной металлопротеиназы-2 (C^{-1306}→T) (MMP-2) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 (G^{303}→A) (TIMP-2) у больных с эвентрацией.

Материалы и методы. Объектом исследования были 11 пациентов с эвентрацией и 44 пациентов с патологией соединительной ткани. Проведены лабораторные, генетические и статистические исследования.

Результаты исследований и их обсуждение. Проанализированы все модели наследования, и определена лучшая модель с наиболее низким информационным критерием Айкайке, которой оказалась рецессивная модель. Полученные нами данные исследования полиморфных вариантов генов MMP-2 (C-1306 → T) и TIMP-2 (G303 → A) в украинской популяции, в целом, соответствуют популяционной частотам в европейской популяции и США.

Выводы. В результате генетического и статистического анализа полиморфизма генов MMP-2 (C^{-1306}→T) и TIMP-2 (G^{303}→A) установлено, что полиморфные варианты указанных генов достоверно не ассоциируют с развитием эвентрации.

Ключевые слова: *эвентрация, MMP-2, TIMP-2, полиморфизм генов.*

ANALYSIS OF POLYMORPHISM OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 (C^{-1306} → T) AND TISSUE INHIBITORS OF METALLOPROTEINASE-2 (G^{303}→ A) GENES IN PATIENTS WITH EVENTRATION

Ya. Voitiv, O. Usenko, V. Dosenko

Summary. *The aim.* To analyze the frequency of polymorphic variants of matrix metalloproteinase-2 (C^{-1306}→T) (MMP-2) and tissue matrix metalloproteinase-2 (G^{303}→A) (TIMP-2) genes in patients with eventration.

Materials and methods. The study included 11 patients with eventration and 44 patients with connective tissue pathology. Laboratory, genetic and statistical studies were performed.

Results and discussion. All models of inheritance are analyzed and the best model with the lowest information criterion Aikaike, which turned out to be a recessive model, is determined.

Conclusions. As a result of genetic and statistical analysis of polymorphism of MMP-2 (C^{-1306}→T) and TIMP-2 (G^{303}→A) genes, it was found that polymorphic variants of these genes are not reliably associated with the development of eventration.

Keywords: *eventration, MMP-2, TIMR-2, gene polymorphism.*