

УДК 577.21:617.55-007

ОСОБЕННОСТИ АССОЦИИИ СООТНОШЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВ В АПОНЕВРОЗЕ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

^{1,2}Барт И.И., ¹Иванов И.С., ¹Лазаренко В.А., ¹Иванов В.П.

¹ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава»,

Курск, e-mail: ilyabarth@gmail.com;

²НИИ экологической медицины Курского государственного
медицинского университета, Курск

В статье приведены результаты анализа взаимосвязей между соотношением коллагенов I и III типов в апоневрозе и полиморфизмом генов MMP-3 и MMP-9 у больных с вентральными грыжами. Было проведено морфологическое исследование образцов апоневроза у больных, которым было произведено оперативное лечение по поводу вентральных грыж, и у людей без грыжевой болезни, затем был проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ 3 и 9 в обеих выборках. Известно, что основой послеоперационного рубца является соединительная ткань, структурным компонентом которой являются коллагеновые волокна. Процессы деградации коллагеновых волокон главным образом регулируются за счет функционирования матриксных металлопротеиназ (ММП), обладающих высочайшим спектром биологических функций. Они играют ключевую роль в разрушении большинства компонентов внеклеточной матрицы. Основное свойство матриксных металлопротеиназ – это способность специфически гидролизовать основные белки экстраклеточного матрикса. В своем большинстве ММП секретируется клетками в виде неактивных ферментов, их активация приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков. Морфологическое исследование производилось с использованием поляризационной микроскопии с окраской препаратов по SiriusRed. Молекулярно-генетический анализ производился методикой ПЦР-ПДРФ. В результате проведенного исследования было выявлено достоверное снижение соотношения I/III типов коллагена у больных с вентральными грыжами в сравнении с контрольной группой. Были выявлены достоверные различия между частотой аллелей и генотипов по полиморфизму MMP3 1171 5A/6A между выборками. В группе больных с вентральными грыжами частота встречаемости мутантного аллеля и мутантного генотипа была достоверно выше, чем в контрольной группе.

Ключевые слова: вентральная грыжа, коллаген I типа, коллаген 3 типа, матриксные металлопротеиназы, поляризационная микроскопия, полимеразная цепная реакция, полиморфизмы генов

ASSOCIATION OF RATIO OF COLLAGENES IN THE APONEUROSIS OF THE ABDOMINATE WITH A MATRIX METALLOPROTEINASE GENES POLYMORPHISMS

^{1,2}Bart I.I., ¹Ivanov I.S., ¹Lazarenko V.A., ¹Ivanov V.P.

¹Kursk state medical university, Kursk, e-mail: ilyabarth@gmail.com;

²Science laboratory of ecological medicine of Kursk state
medical university, Kursk

There are results of the analysis of interrelations between a ratio of a I and III collagen-types in aponeurosis and polymorphism of MMP3 and MMP9 genes at patients with ventral hernias. Morphological research was carried out on a aponeurosis-samples, and also we made a molecular analysis of researched genes. We've got a two research groups. The first group consists of a people with ventral hernias, and second group consists of a people, without any hernias. It is known that a basis of a postoperative hem is the connecting tissue which structural component are collagenic fibers. Degradation of collagenic fibers are mainly regulated by functioning of the matrix metalloproteinases (MMP), which posses the high range of different biological functions. They play a key role in destruction of the majority of components of an extracellular matrix. The main property of matrix metalloproteinases is specifically hydrolysing the main proteins of extracellular matrix. In the majority, MMP produces as a form of inactive enzymes, their activation leads to proteolytic decomposition of proteins surrounding a cell. For morphological research we used polarizing microscopy with coloring by Sirius Red. The Genetic analysis was made by PCR-RFLP methods. As a result of the conducted research it was revealed reliable decrease in a ratio of I/III of types of collagen at patients with ventral hernias in comparison with control group. Reliable distinctions between frequency of alleles and genotypes on polymorphism of MMP3 1171 5A/6A between selections were revealed. In group of patients with ventral hernias the frequency of occurrence mutant allele and a mutant genotype was authentically higher, than in control group.

Keywords: ventral hernia, collagen of 1 type, collagen of 3 type, matrix metalloproteinase, polarizing microscopy, polymerase chain reaction, gene polymorphisms

Послеоперационная вентральная грыжа (ВГ) является самым распространенным послеоперационным осложнением абдоминальной хирургии, достигая 20%-го уровня после срединной лапаротомии. Рядом рандомизированных исследований показано, что после пластики около 50% послеопе-

рационных грыж рецидивируют. В связи с этим пациенты вынуждены переносить очередное оперативное вмешательство, что сопровождается дополнительными рисками [Hoer J., Lawong G., Klinge U., 2002].

Известно, что основой послеоперационного рубца является соединительная ткань,

структурным компонентом которой являются коллагеновые волокна. Их основная функция заключается в поддержке специфической структуры органов и тканей в процессе развития организма. Способность коллагена упорядочивать и стабилизировать клеточные ансамбли, с которыми он контактирует, определяется его строгой упорядоченностью и стабильностью [1, 2].

Процессы деградации коллагеновых волокон главным образом регулируются за счет функционирования матриксных металлопротеиназ (ММП), обладающих высочайшим спектром биологических функций. Они играют ключевую роль в разрушении большинства компонентов внеклеточной матрицы. [5, 7]. Известно около 25 разновидностей металлопротеиназ.

Основное свойство матриксных металлопротеиназ – это способность специфически гидролизовывать основные белки экстраклеточного матрикса. В своем большинстве ММП секретируется клетками в виде неактивных ферментов, их активация приводит к протеолитическому разложению окружающих клетку белков [3, 6, 8]. Некоторые ММП обладают свойствами активизировать друг друга. Для ингибиции протеолиза существуют специфические ингибиторы металлопротеиназ [3].

Выделяют три большие группы матриксных металлопротеиназ: коллагеназы, желатиназы и стромелизины. Коллагеназы гидролизуют интерстициальные коллагены I, II и III типов, которые являются основными компонентом экстрацеллюлярного матрикса. Желатиназы гидролизуют коллаген IV типа, который является основным компонентом базальных мембран, стромелизины гидролизуют протеогликаны и целый ряд адгезивных белков.

Рассмотрим две металлопротеиназы, которые подверглись нашему исследованию.

ММП-3, также называемая стромелизином-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. ММП-3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. ММП-3 секретируется как профермент массой 57 кДа и активируется *in vivo* путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопептидазами. Активность ММП-3 ингибируется TIMP (тканевой ингибитор металлопротеиназ), который взаимодействует с активной ММП-3 в стехиометрическом соотношении 1:1. Полагают, что равновесие между ММП-3 и TIMP – определяющий фактор

в разрушении межклеточного матрикса. Активность ММП-3 также может ингибироваться $\alpha 2$ -макроглобулином. Считают, что ММП-3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования и патологических процессах (остеоартритах и ревматоидных артритах).

Ряд исследователей считает стромализин 1 естественным коканцерогенным фактором [6].

ММП-9 (желатиназа В) является зимогеном массой 92 кДа. ММП-9 включают в себя денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI, фибриноген, витронектин, IL-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа. Основная функция ММП-9 – это участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста, процессинга цитокинов, также она играет ведущую роль в ангиогенезе, растворяя стромальные элементы и тем самым прокладывая путь для растущих капилляров [4]. Известно, что ее экспрессия коррелирует с десмоплазией [4].

Цель исследования – изучить ассоциации между соотношением типов коллагена в апоневрозе больных с ВГ и полиморфизмами генов ММП 3 и 9 типов.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные обследования и лечения больных с неосложненными вентральными грыжами, находившихся в клинике хирургических болезней № 1 ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России на базе БМУ «КОКБ» с 2010 по 2012 гг.

В выборку для гистологического исследования апоневрозов было включено 95 пациентов, которые были разделены на две группы: № 1 и 2. Мужчин было 30 (31,6%), женщин – 65 (68,4%).

В 1 группу вошло 46 пациентов, из них 37 (80,4%) – больные с послеоперационными вентральными грыжами, из которых 7 (18,9%) – с малыми размерами, средними – 19 (51,4%), большими – 7 (18,9%), гигантскими – 4 (10,8%). Оставшиеся 9 (19,6%) были с пупочными грыжами, среди которых 4 (44,4%) пациента были со средними размерами, а 5 (55,6%) – малыми. Мужчин – 11 (23,9%), средний возраст которых составил $54 \pm 9,9$ года. Женщин – 35 (76,1%), возраст – $56,8 \pm 11,2$ лет.

Группу № 2 составили 49 пациентов, не являющихся грыженосителями и не имеющих других клинических проявлений слабости соединительнотканного аппарата. Из них мужчин было 19 (38,8%), средний возраст которых составил $62,8 \pm 13,3$ года. Женщин – 30 (61,2%), средний возраст – $54,5 \pm 13,8$.

Для молекулярно-генетического анализа была сформирована выборка, составившая 282 пациента, представителей русской национальности, уроженцев Курской области, находившихся на стационарном лечении в отделении общей хирургии Курской областной клинической больницы. Забор материала проводился на месте.

Выборка была подразделена на две группы: № 3 и 4. Группу № 3 составили 128 человек с абдоминальными грыжами. Из них 103 женщины и 25 мужчин. Средний возраст больных составил $54,4 \pm 10,9$ года. Преобладающей возрастной группой были люди от 51 до 60 лет (45 человек). Вторыми по величине были возрастные группы 41–50 лет и 61–70 лет, по 18,2 и 23,7% соответственно. 9 и 7,3% составили больные в возрастах 31–40 лет и более 71 года соответственно.

Группа № 4 состояла из 154 человек. В нее вошли пациенты без грыжевой болезни, без тяжелых соматических патологий – таких, как онкологические заболевания, сахарный диабет, тяжелые формы ишемической болезни сердца (в том числе инфаркты миокарда), артериальной гипертензии и др., находившиеся на стационарном лечении в отделении общей хирургии. Из них 125 женщин и 29 мужчин. Средний возраст их составил $51,2 \pm 12,6$ года. Преобладающей возрастной группой, так же, как и в группе № 3, были лица 51–60 лет (49 человек).

В план обследования больных с ВГ было включено гистологическое исследование препаратов кожи и апоневроза, полученных интраоперационно, направленное на изучение качественного состава коллагеновых волокон соединительной ткани. У пациентов без ВГ забор материала проводился аналогичным образом. При лапаратомных оперативных вмешательствах выполнялось взятие апоневроза.

Технология выполнения биопсии кожи и апоневроза для гистологического исследования, приготовление и анализ препаратов

Биопсию апоневроза выполняли следующим образом: после рассечения кожи, подкожно-жировой клетчатки выделяли область грыжевого мешка. После его иссечения от края апоневроза брали фрагмент размерами $4,0 \times 4,0$ мм. Полученные препараты помещали в подготовленный заранее стеклянный контейнер с 10% раствором формалина, полностью покрывающим препарат, и закрывали герметичной резиновой пробкой. После 24-часовой экспозиции в растворе формалина биоптат заключали в парафиновый блок по схеме Меркулова. Полученный препарат нарезали на микротоме (сечение $5 \mu\text{m}$), фиксировали на предметном стекле и окрашивали красителем SiriusRed (Сириус – красный). После чего препарат исследовали в обычном и поляризованном свете с использованием поляризационного микроскопа AltamiPolar 2, при увеличении $\times 100$, $\times 250$ и $\times 400$, $\times 630$, а также водной иммерсии. Применялась вставка в окуляр, ограничивающая поле зрения. Фотосъемка микропрепаратов осуществлялась с использованием цифровой окулярной камеры Altami 3 Mpx, выполнялась съемка 10 «полей зрения» при различном увеличении.

Оценка соотношения типов коллагена (ТК) основывалась на отличиях в цветовой гамме, характерной для каждого типа и переходных форм: I тип коллагена – красный, III тип коллагена – зеленый. Определение соотношения коллагена I и III типов осуществлялось с использованием программного комплекса AltamiStudio 3.0 и ImageJ 1,47a на основании изучения цветовой гистограммы выбранного участка в каждом «поле зрения». Выделение цветových диапазонов проводилось на основе гистограммы каждого из цветов. Абсолютные значения красного и зеленого цветов спектра, получаемые посредством визуально-программных комплексов для каждого поля зрения, переводились в относительные с учетом

стандартного отклонения. В последующем рассчитывалась величина соотношения ТК.

Молекулярно-генетические методы

Для анализа полиморфизма – 1562 C/ T MMP9C-1562T была произведена амплификация фрагментов промоторной области данного гена с использованием следующих праймеров: прямой – $5' \text{GCCTGGCACATAGTAGGCC} 3'$, обратный праймер – $5' \text{CTTCCTAGCCAGCCGGCCATC} 3'$. Условия ПЦР были следующие: 2 минуты денатурации при температуре 95°C , далее 35 циклов $95^\circ\text{C} - 30 \text{ с}$, $58^\circ\text{C} - 30 \text{ с}$, $72^\circ\text{C} - 30 \text{ с}$, завершающий шаг 72°C в течение 10 минут. Продукты ПЦР-реакции были визуализированы в трансиллюминаторе под ультрафиолетовым светом после электрофореза на 1,5% агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Для ПДРФ анализа была использована рестриктаза SphI. Рестрикция производилась при 37°C в течение 10 часов. Для разделения продуктов рестрикции производился электрофорез на 3% агарозном геле в течение 40 минут. Аллель С имела 1 фрагмент длиной 460 п.н., аллель Т имела 2 фрагмента длиной $258 + 202$ п.н., гетерозиготные особи имели комбинацию из всех 3 фрагментов – 460, 258, 202 п.н.

Для анализа полиморфизма MMP3-1171 5A- > 6A была произведена амплификация фрагментов промоторной области данного гена с использованием следующих праймеров: прямой – $5' \text{-GGTTCTCCATTCCTT TGATGGGGAAGA-3'}$, обратный праймер – $5' \text{-CTTC CTGGAATTCACATGCCACCACT-3'}$. Условия ПЦР были следующие: 5 минут денатурации при температуре 94°C , далее 35 циклов $94^\circ\text{C} - 45 \text{ с}$, $66^\circ\text{C} - 45 \text{ с}$, $72^\circ\text{C} - 45 \text{ с}$, завершающий шаг 72°C в течение 15 минут. Продукты ПЦР-реакции были визуализированы в трансиллюминаторе под ультрафиолетовым светом после электрофореза на 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Для ПДРФ-анализа была использована рестриктаза Tth111I. Рестрикция производилась при 60°C в течение 10 часов. Для разделения продуктов рестрикции производился электрофорез на 1,5% агарозном геле в течение 40 минут. Аллель 5A имела 1 фрагмент длиной 129 п.н., аллель 6A имела 2 фрагмента длиной $97 + 32$ п.н., гетерозиготные особи имели комбинацию из всех 3 фрагментов – 129, 97 и 32 п.н.

Амплификация производилась методикой ПЦР-ПДРФ. Амплификацию проводили на многоканальном термоциклере «Терцик» (НПО «ДНК-Технология», Москва). С целью оптимизации ПЦР для каждой пары праймеров рассчитывали оптимальный температурно-временной режим отжига и подбирали соответствующую концентрацию MgCl_2 .

Статистические методы

Для оценки соответствия распределений генотипов и для сравнения частот аллелей и генотипов в выборках больных и здоровых людей использовали критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по N_{ei} , также рассчитывали относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой.

Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых людей также использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность [Пузырев, Фрейдин и др., 2009]. Об ассоциации аллелей или генотипов с предположением к послеоперационному грыжеобразованию судили по величине отношения шансов (OR).

Во всех случаях уровень статистической значимости принимали за 95% ($p < 0,05$).

Обработку результатов исследования проводили с помощью встроенных функций ЭВМ приложения Microsoft Excel-2010, Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного гистологического исследования с использованием поляриза-

ционной микроскопии получены результаты по процентному соотношению содержания коллагенов I и III типов в образцах апоневроза у больных с ВГ и у больных без них. В табл. 1 приведены значения процентного содержания обоих коллагенов.

В группе пациентов с вентральными грыжами содержание коллагена I типа составило $52,35 \pm 2,97\%$, III типа – $47,65 \pm 2,97\%$.

Таблица 1

Характеристика коллагена I и III типа в апоневрозе у больных 1 и 2 групп

	Коллаген I типа	Коллаген III типа	Соотношение коллагена I и III типа
1 группа (больные с ВГ) N = 46	$52,35 \pm 2,97^*$	$47,65 \pm 2,97^*$	$1,11 \pm 0,15$
2 группа (больные без ВГ) N = 49	$69,11 \pm 2,68^*$	$30,89 \pm 2,68^*$	$2,27 \pm 0,3$

Примечание. «*» – различия достоверны, $p < 0,05$.

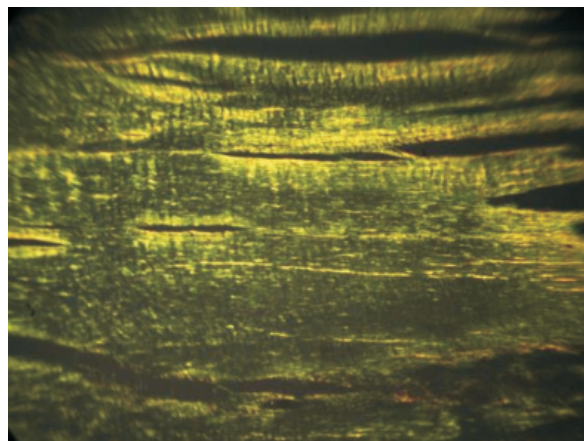


Рис. 1. Микроскопическая картина участка апоневроза у больного с ВГ. Поляризационная микроскопия. Окраска SiriusRed. Объектив $\times 400$

Соотношение типов коллагена в апоневрозе у больных с ВГ составляет $1,11 \pm 0,15$, что значительно ниже уровней коллагена у пациентов без вентральных грыж.

При поляризационной микроскопии гистологического препарата апоневроза

у больных 2 группы было выявлено, что содержание коллагена I типа составило $69,11 \pm 2,68\%$, а III типа $30,89 \pm 2,68\%$. Коэффициент соотношения типов коллагена I/III $2,27 \pm 0,3$, что значительно больше в сравнении с группой № 1.

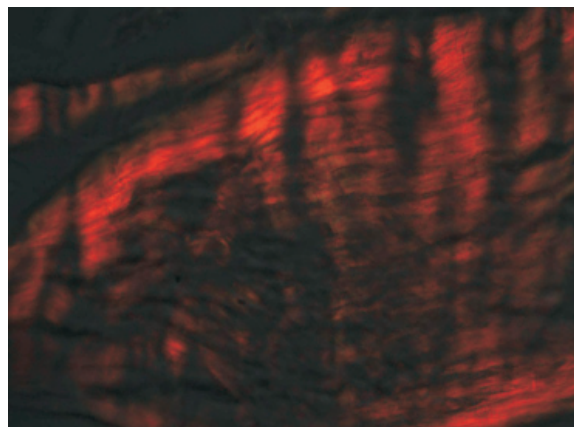


Рис. 2. Микроскопическая картина участка апоневроза у больного без ВГ. Поляризационная микроскопия. Окраска SiriusRed. Объектив $\times 400$

На рис. 3 представлена диаграмма, отражающая отношение коллагенов I и III типов.

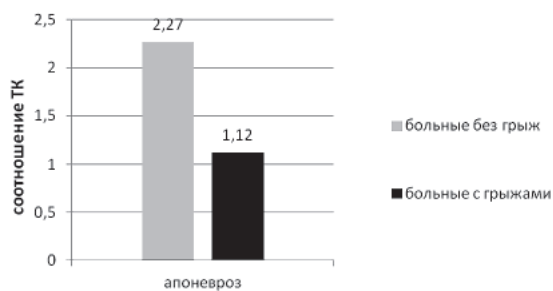


Рис. 3. Соотношение коллагена I и III типа в апоневрозе у больных без ВГ и с ВГ

У больных с вентральными грыжами отмечается достоверное снижение соотношения типов коллагена в препарате апоневроза в сравнении с больными без грыж. Так, соотношение коллагена в апоневрозе у больных без грыж составил 2,27, а у больных с грыжами – 1,12.

Для адекватного и достоверного проведения молекулярно-генетического исследования полученные частоты генотипов подверглись анализу на популяционное равновесие Харди–Вайнберга. Анализ проводился отдельно во 3-й и 4-й группах. Результаты данного анализа представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Распределение частот генотипов и значения гетерозиготности по полиморфным вариантам генов в группе № 4

Ген	Полиморфизм и его локализация в гене	Генотип	Распределение генотипов		Уровень гетерозиготности		χ^2 , (p)
					Но	Не	
MMP3	1171 5A/6A	-1171 5A5A	80	51,9%	0,390	0,402	0,32 ($p > 0,05$)
		-1171 5A6A	60	39,0%			
		-1171 6A6A	14	9,1%			
MMP9	1562 C/T	-1562 CC	99	76%	0,215	0,227	0,36 ($p > 0,05$)
		-1562 CT	28	21%			
		-1562 TT	3	3%			

Примечания:

Но – наблюдаемая;

Не – ожидаемая гетерозиготность;

χ^2 Пирсона и достигнутый уровень значимости для теста на РХВ ($df = 1$).

Таблица 3

Распределение частот генотипов и значения гетерозиготности по полиморфным вариантам генов в группе № 3

Ген	Полиморфизм и его локализация в гене	Генотип	Распределение генотипов		Уровень гетерозиготности		χ^2 , (p)
					Но	Не	
MMP3	1171 5A/6A	-1171 5A5A	46	35,9%	0,469	0,484	0,1 ($p > 0,05$)
		-1171 5A6A	60	46,9%			
		-1171 6A6A	22	17,2%			
MMP9	1562 C/T	-1562 CC	95	79,8%	0,168	0,195	2,17 ($p > 0,05$)
		-1562 CT	20	16,8%			
		-1562 TT	3	13,4%			

Примечания:

Но – наблюдаемая;

Не – ожидаемая гетерозиготность;

χ^2 Пирсона и достигнутый уровень значимости для теста на РХВ ($df = 1$).

В обеих группах по обоим полиморфизмам двух генов распределение частот генотипов соответствовало критерию Харди–Вайнберга.

Далее был проведен сравнительный анализ частот аллелей и частот генотипов

в обеих выборках и их сравнительный анализ между собой. Получены отношения шансов (OR).

Из табл. 4 следует, что частоты аллелей по полиморфизму MMP3-1171 5A- > 6A

между группами № 3 и 4 имели статистически достоверные различия, отношение шансов составило 8,5 при CI 1,2–2,43. По по-

лиморфизму MMP9C-1562T статистически достоверных различий между частотами диких и мутантных аллелей выявлено не было.

Таблица 4

Сравнительная характеристика частот аллелей полиморфизмов генов MMP 3 и MMP9 в группах № 3 и 4

Ген	Полиморфизм	Аллели	Частоты аллелей				Критерий различий χ^2 , (p)	OR (CI 95%)
			n	Группа № 3	n	Группа № 4		
MMP3	-1171 5A- > 6A	-1171 5A	128	0,609	154	0,727	8,5 (0,001)*	1,71 (1,20–2,43)
		-1171 6A		0,391		0,273		
MMP9	C-1562T	-1562 C	119	0,890	130	0,869	0,32 (0,57)	0,83 (0,48–1,42)
		-1562 T		0,110		0,131		

В табл. 5 представлены результаты сравнительного анализа частот генотипов по обоим полиморфизмам в обеих выборках. Из нее следует, что в полиморфизме MMP3-1171 5A- > 6A были найдены статистически достоверные различия. При этом максимальное отношение шансов было по вариантным генотипам, OR = 2,08 (CI

1,01–4,25). По диким генотипам отношение шансов составило 0,52 (CI 0,32–0,84).

По полиморфизму MMP9 1562 C/T статистически достоверных различий по частотам генотипов выявлено не было. Отношение шансов для диких генотипов составило 1,12, для гетерозиготных особей – 0,76. Для диких генотипов отношение шансов достигало 2,04.

Таблица 5

Сравнительная характеристика частот генотипов полиморфизмов генов MMP 3 и MMP9 в группах № 3 и 4

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Частоты генотипов				Критерий различий χ^2 , (p)	OR (95% CI)
			n	Группа № 3 (%)	n	Группа № 4 (%)		
MMP3	-1171 5A- > 6A	-1171 5A5A	128	35,9	154	51,9	7,25 (0,01)*	0,52 (0,32-0,84)
		-1171 5A6A		46,9		39,0	7,29 (0,18)	1,38 (0,86-2,22)
		-1171 6A6A		17,2		9,1	4,11 (0,04)*	2,08 (1,01-4,25)
MMP9	C-1562T	-1562 CC	113	79,8	130	55,8	0,69 (0,41)	0,77 (0,7-2,38)
		-1562 CT		16,8		35,1	0,83 (0,36)	0,74 (0,39-1,41)
		-1562 TT		13,4		9,1	0,01 (0,9)	1,1 (0,22-5,58)

В результате проведенного исследования были получены достоверные различия по содержанию коллагена I и III типов в апоневрозе у больных с вентральными грыжами и у больных без грыжевой болезни. В группе больных с вентральными грыжами содержание коллагенов обоих типов было примерно одинаковым. У лиц группы № 2 преобладал коллаген I типа, при этом соотношение типов коллагенов было более 2, а в группе с грыжами соотношение незначительно превышало 1.

По полиморфизмам матриксных металлопротеиназ были выявлены статистически достоверные различия между больными с вентральными грыжами (группа № 3) и пациентами без вентральных грыж (группа № 4) по полиморфизму -1171 5A- > 6A гена MMP3, что может свидетельствовать о достоверной вовлеченности данного полиморфизма в развитие послеоперационных грыж у человека.

В структуре полиморфизма MMP9 C-1562T достоверных различий между группой больных с послеоперационными вентральными грыжами и у пациентов без ВГ не установлено.

В связи с тем, что матриксная металлопротеиназа 3 в норме участвует в разрушении ряда коллагенов, мы предполагаем, что мутация в этом гене может вызывать неадекватное разрушение коллагенов (или избыточное, или недостаточное). Учитывая полученные результаты гистологического исследования, где мы видим достоверное снижение соотношение коллагенов I и III типов, что может быть обусловлено либо снижением количества коллагена I типа, либо повышением количества коллагена III типа. Вероятно, мутантный аллель 6A полиморфизма -1171 5A- > 6A гена MMP3 оказывает избыточное влияние на разрушение I типа коллагена, или же снижена его деградирующая способность

к коллагенам III типа, что приводит к увеличению количества последних в апоневрозах у больных с вентральными грыжами, что в свою очередь приводит к снижению прочности апоневроза и является риском развития вентральной грыжи.

Наличие мутантного генотипа-1171 бАбА гена матричной металлопротеиназы 3 является одним из факторов патогенеза вентральных грыж и может служить прогностическим признаком развития исследуемой патологии.

Список литературы

1. Егиев В.Н. Современное состояние и перспективы герниологии (лекция) // Герниология. – 2006. – № 2. – С. 5–13.
2. Тимошин А.Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков. – М.: Трида-Х, 2003. – 144 с.
3. Birkedal-Hansen H., Moore W.G.I., Bodden M.K et al. // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 1993. – Vol. 4. – P. 197.
4. Blasi F., Stoppelli M.P. // Biochimica et Biophysica Acta. – 1998. – Vol. 1423. – P. 35–44.
5. Carrabba M. Eziopathogenesis dell'artrosi / M. Carrabba, B. Colombo, A. Galanti // In: R. Marcolongo (Ed.) L'artrosi. Realizzazioni scientifiche. – Milan, 1998. – P. 49–68.
6. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. // Curr. Opinion. Cell. Biol. – 1993. – Vol. 5. – P. 891.
7. Malesud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. Front Biosci. – 2006. – № 11. – P. 1696–1701.
8. Wojtyczka A. Closing of an extensive abdominal wall defect with an implant of preserved dura mater in animal experiments. Mechanical and morphological studies // Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche Organe. – 1989. – Vol. 22, № 6. – P. 330–336.

References

1. Egiev V.N. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy germiologii (lekcija) / V.N. Egiev // Gerniologiya. 2006. no. 2. pp. 5–13.
2. Timoshin A.D. Xirurgicheskoe lechenie paxovyx i posleoperacionnyx gryzh bryushnoj stenki / A.D. Timoshin, A.V. Yurasov, A.L. Shestakov. Moskva: Triada – X. 2003. 144 p.
3. Birkedal-Hansen H., Moore W.G.I., Bodden M.K et al. // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 1993. Vol. 4. pp. 197.
4. Blasi F., Stoppelli M.P. // Biochimica et Biophysica Acta. 1998. Vol. 1423. pp. 35–44.
5. Carrabba M. Eziopathogenesis dell'artrosi / M. Carrabba, B. Colombo, A. Galanti // In: R. Marcolongo (Ed.) L'artrosi. Realizzazioni scientifiche. Milan, 1998. pp. 49–68.
6. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. // Curr. Opinion. Cell. Biol. 1993. Vol. 5. pp. 891.
7. Malesud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. Front Biosci. 2006;11: 1696–1701
8. Wojtyczka A. Closing of an extensive abdominal wall defect with an implant of preserved dura mater in animal experiments. Mechanical and morphological studies // Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche Organe. 1989. Vol. 22, no. 6. pp. 330 – 336.

Рецензенты:

Полоников А.В., д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Курск;

Солодилова М.А., д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 18.01.2013.