

## SERVIKAL INTRAEPITELIAL BACHADON NEOPLAZIYASI BO'LGAN BEMORLARDA MOLEKULYAR GENETIK POLIMORFIZMLAR

**Dilfuza Abdullaeva Aliyeva**

RSNPMC akusherlik va ginekologiya, professor

**Adiba Shermamatovna Xolmurodova**

FPDO akusherlik va ginekologiya kafedrası SamMU

**Qodirjon Tuxtaboyevich Boboyev**

Respublika qon quyish markazi, professor

### ANNOTATSIYA

Servikal intraepitelial servikal neoplaziya (CIN) butun dunyo bo'ylab ayol aholi orasida juda keng tarqalgan patologiya hisoblanadi [3,6,7]. Ma'lumki, CIN shakllanishi va boshlanishi inson papillomavirusi (HPV) [3,4] infeksiyasiga tegishli bo'lgan bir qator omillarning murakkab o'zaro ta'sirini keltirib chiqaradi. Biroq, barcha holatlarda HPV infeksiyasi CIN boshlanishiga yordam bermaydi, bu H. Bai, H. Yin (2020) ning xorijiy tadqiqotchilariga ko'ra, patologiyaning rivojlanishi ko'p jihatdan turli genlarning faoliyatiga bog'liq [1,5].

**Kalit so'zlar:** HPV infeksiyasi, Servikal intraepitelial servikal neoplaziya (CIN).

### ABSTRACT

Cervical intraepithelial neoplasia of the cervix (CIN) is a very common pathology among the female population worldwide [3,6,7]. It is known that the formation and onset of CIN predispose a complex interaction of a number of factors, among which an important role belongs to infection with human papillomavirus (HPV) [3,4]. However, HPV infection does not contribute to the initiation of CIN in all cases, which, according to foreign researchers H. Bai, H. Yin (2020), the development of pathology largely depends on the activity of various genes [1,5].

**Keywords:** HPV, cervical intraepithelial neoplasia of the cervix.

Целью настоящего исследования явилось изучить особенности молекулярно-генетических полиморфизмов у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 102 пациентки с CIN различных степеней. Из них с CIN I было 48 (47%), с CIN II – 54 (53%). Контрольную группу составили 96 женщин без патологии шейки матки. Были изучены особенности полиморфных генов VEGF (rs2010963), COL1A1 (rs1107946), MMP-2 (rs243865) и MMP-9 (rs17576) методом стандартной аллель специфической ПЦР. Для вариационной оценки частоты генотипов изучаемых полиморфизмов генов нами был проведен анализ на соответствие ожидаемой ( $H_{exp}$ ) и наблюдаемой ( $H_{obs}$ ) частот их распределения в группах женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) шейки матки и сравнительного контроля здоровых женщин, в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (РХВ,  $p > 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основной группе пациенток с CIN шейки матки ожидаемые ( $H_{exp}$ ) и наблюдаемые ( $H_{obs}$ ) доли генотипических вариантов G/G, G/C и C/C полиморфизма гена VEGFA (G634C) оказались равными 0.53 и 0.52 ( $\chi^2=0.02$ ); 0.38 и 0.40 ( $\chi^2=0.1$ ); 0.09 и 0.08 ( $\chi^2=0.13$ ) соответственно со статистически не значимыми их различиями ( $p=0.581$ ).

В то же время в группе здоровых женщин ожидаемые ( $H_{exp}$ ) и наблюдаемые ( $H_{obs}$ ) доли генотипических вариантов G/C, G/C и C/C полиморфизма гена VEGFA (G634C) были равны 0.66 и 0.65; 0.30 и 0.31 ( $\chi^2=0.05$ ); 0.04 и 0.04 ( $\chi^2=0.05$ ), соответственно, также с отсутствием их значимых различий ( $p=0.741$ ). Кроме того, индекс гетерозиготности по результатам наблюдаемых ( $H_{obs}$ ) и ожидаемых ( $H_{exp}$ ) генотипических частот в основной группе женщин с CIN шейки матки по варианту полиморфного гена VEGFA (G634C) имел значения, соответствующие 0.38 и 0.4 ( $D=-0.05$ ) против 0.30 и 0.31 ( $D=-0.03$ ) соответственно. Выявленное нами отсутствие статистических достоверно значимых различий между ожидаемых и наблюдаемых долями генотипов в основной группе женщин с CIN шейки матки и здоровых по варианту полиморфного гена VEGFA (G634C) является доказательством отсутствия отклонения по РХВ.

Подобная же динамика выявлена также среди пациенток с CIN I, у которых доли ожидаемых ( $H_{exp}$ ) и наблюдаемых ( $H_{obs}$ ) генотипов G/ G, G/C и C/C полиморфизма гена VEGFA (G634C) составили 0.71 и 0.68 ( $\chi^2=0.07$ ); 0.23 и 0.29 ( $\chi^2=0.64$ ); 0.06 и 0.03 ( $\chi^2=1.48$ ) с незначимым различием ( $p=0.141$ ). В данном случае индекс

гетерозиготности по результатам наблюдаемых ( $H_{obs}$ ) и ожидаемых ( $H_{exp}$ ) генотипических частот в основной группе женщин с CIN шейки матки по варианту полиморфного гена VEGFA (G634C) соответствовал значениям 0.23 и 0.29 ( $D=-0.21$ ) против 0.30 и 0.31 ( $D=-0.03$ ) соответственно.

Среди пациенток с CIN II доли ожидаемых ( $H_{exp}$ ) и наблюдаемых ( $H_{obs}$ ) генотипов G/ G, G/C и C/C по полиморфизму гена VEGFA (G634C) составили 0.37 и 0.40 ( $\chi^2=0.09$ ); 0.52 и 0.47 ( $\chi^2=0.31$ ); 0.11 и 0.13 ( $\chi^2=0.27$ ), также с незначимым различием ( $p=0.393$ ).

Индекс гетерозиготности по наблюдаемым ( $H_{obs}$ ) и ожидаемым ( $H_{exp}$ ) показателям в этой группе больных в сравнении со здоровыми женщинами составили 0.52 и 0.47 ( $D = 0.11$ ) против 0.30 и 0.31 ( $D = -0.03$ ) соответственно.

Таким образом, выполненный анализ по распределению наблюдаемых и ожидаемых долей генотипических вариантов по полиморфизму гена VEGFA (G634C) среди пациенток с CIN I и CIN II шейки матки по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин выявил отсутствие достоверных различий, а значит и признаки отсутствия отклонения по РХВ.

Вместе с этим распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) у пациенток с установленным диагнозом CIN I и CIN II указывает на наличие статистически достоверной связи между носительством аллеля С и повышением риска развития CIN (таблица 1).

**Таблица 1. Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) пациентками с CIN1 и CIN2**

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов |      |      |      | $\chi^2$ | P     | OR    | 95% CI        |
|-------------------|--|------|------|------|----------|-------|-------|---------------|
|                   | CIN1   |      | CIN2 |      |          |       |       |               |
|                   | n  | %    | n    | %    |          |       |       |               |
| <b>G</b>          | 79   | 82.3 | 68   | 63.0 | 9.431    | 0.001 | 2.734 | 1.439 - 5.195 |
| <b>C</b>          | 17   | 17.7 | 40   | 37.0 | 9.431    | 0.001 | 0.366 | 0.193 - 0.695 |
| <b>G /G</b>       | 34   | 70.8 | 20   | 37.0 | 11.65    | 0.001 | 4.129 | 1.829 - 9.322 |
| <b>G /C</b>       | 11   | 22.9 | 28   | 51.9 | 9.009    | 0.001 | 0.276 | 0.119 - 0.64  |
| <b>C/C</b>        | 3  | 6.3  | 6    | 11.1 | 0.746    | 0.406 | 0.533 | 0.128 - 2.223 |

Данные таблицы 1 подтверждают наличие статистически достоверной связи между носительством аллеля С и повышением риска развития CIN более чем в 1.6 раз, а также выраженной тенденции к повышению риска заболевания в 1.43 раза и более чем в 2.2 раза у носителей неблагоприятных генотипов G /C и C/C. Наряду с этим, среди женщин с CIN1 не установлено наличие достоверной связи



между носительством аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) и развитием заболевания. Тогда как, установленные статистически значимые различия по аллельным и генотипическим вариантам полиморфизма гена VEGFA (G634C) в группе женщин с CIN2 могут служить доказательством их участия в механизмах формирования CIN2, что позволяет определить их в качестве самостоятельных прогностических генетических маркеров высокого риска развития CIN2.

Аналогичное исследование проведено для изучения особенностей и роли полиморфного варианта гена COL1A1 (C1997A). Здесь также различия между ожидаемыми и наблюдаемыми частотами генотипов по изучаемому генетическому полиморфизму были статистически не достоверны ( $\chi^2=0.81$ ;  $p=0.353$ ;  $df=1$ ), что является подтверждением отсутствия расхождения от РХВ. Отсутствие отклонения от РХВ наблюдалось и у здоровых женщин, среди которых ожидаемые и наблюдаемые частоты вариантов генотипов C/C, C/A и A/A по полиморфизму гена COL1A1 (C1997A) составили 0.76 и 0.76; 0.22 и 0.23; 0.02 и 0.01 ( $\chi^2=0.11$ ;  $p=0.705$ ;  $df=1$ ).

С целью сравнения особенностей аллельных и генотипических частот по полиморфизму гена COL1A1 (C1997A) в объединенной группе женщин с CIN мы провели сравнение с таковыми среди группы здоровых женщин (таблица 2).

**Таблица 2. Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и в контроле**

| Группа                      | Частота аллелей |      |    |      | Частота распределения генотипов |      |     |      |     |     |
|-----------------------------|-----------------|------|----|------|---------------------------------|------|-----|------|-----|-----|
|                             | C               |      | A  |      | C/C                             |      | C/A |      | A/A |     |
|                             | n               | %    | n  | %    | n                               | %    | n   | %    | n   | %   |
| Основная группа (n=102)     | 176             | 86.3 | 28 | 13.7 | 77                              | 75.5 | 22  | 21.6 | 3   | 2.9 |
| CIN1 (n=48)                 | 86              | 89.6 | 10 | 10.4 | 39                              | 81.3 | 8   | 16.7 | 1   | 2.1 |
| CIN2 (n=54)                 | 90              | 83.3 | 18 | 16.7 | 38                              | 70.4 | 14  | 25.9 | 2   | 3.7 |
| Контрольная группа (n = 96) | 167             | 87.0 | 25 | 13.0 | 73                              | 76.0 | 21  | 21.9 | 2   | 2.1 |

Данные таблицы 2 демонстрируют, что в группе женщин с CIN I аллели С и А выявлены у 89.6% и 10.4% пациенток, а в группе женщин с CIN II в 83.3% и 16.7% случаях. В тоже время варианты генотипов С/С, С/А и А/А наблюдались в 81.3%, 16,7% и 2.1% случаях соответственно среди пациенток с CIN1 и в 70.4%, 25.9% и 3.7% случаях соответственно среди пациенток с CIN II. Приведенные значения показывают наличие различий в доле встречаемости аллелей и генотипов полиморфного гена COL1A1 (C1997A) среди изученных групп. Анализ распределения вариантов аллелей и генотипов по полиморфизму гена COL1A I (C1997A) в сравнении со здоровой группой среди женщин с CIN I также показал отсутствие достоверных различий в распределении частот аллелей С ( $\chi^2=0.407$ ;  $p=0.531$ ; OR=1.2879; 95%CI: 0.593 - 2.794) и А ( $\chi^2=0.407$ ;  $p=0.531$ ; OR=0.777; 95%CI: 0.358 - 1.687), так и генотипов С/С ( $\chi^2=0.502$ ;  $p=0.485$ ; OR=1.365; 95%CI: 0.577 - 3.228), С/А ( $\chi^2=0.54$ ;  $p=0.473$ ; OR=0.714; 95%CI: 0.291 - 1.754). Доля частоты мутантного генотипа А/А практически оказалась равной в обеих группой (2.1% против 2.1%). Изучение различий между группами женщин с CIN I и CIN II по указанным аллелям показало снижение благоприятного аллеля С в 1.72 раза (89.6% против 83.3%;  $\chi^2=1.677$ ;  $p=0.197$ ; OR=1.72; 95% CI: 0.757 - 3.908) и генотипа С/С в 1.83 раза (81.3% против 70.4%;  $\chi^2=1.626$ ;  $p=0.203$ ; OR=1.83; 95% CI: 0.724 - 4.601) среди женщин с CIN II . Более того, в группе женщин с CIN II зарегистрирована тенденция к повышению частоты неблагоприятного гетерозиготного генотипа С/А (16.7% против 25.9%;  $\chi^2=1.288$ ;  $p=0.262$ ; OR=0.571; 95% CI: 0.217 - 1.503) (таблица 3).

**Таблица 3. Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) пациентками с CIN I и CIN II**

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов |      |      |      | $\chi^2$ | P     | OR    | 95% CI        |
|-------------------|--|------|------|------|----------|-------|-------|---------------|
|                   | CIN1   |      | CIN2 |      |          |       |       |               |
|                   | n  | %    | n    | %    |          |       |       |               |
| С                 | 86   | 89.6 | 90   | 83.3 | 1.677    | 0.197 | 1.72  | 0.757 - 3.908 |
| А                 | 10   | 10.4 | 18   | 16.7 | 1.677    | 0.197 | 0.581 | 0.255 - 1.322 |
| С/С               | 39   | 81.3 | 38   | 70.4 | 1.626    | 0.203 | 1.83  | 0.724 - 4.601 |
| С/А               | 8  | 16.7 | 14   | 25.9 | 1.288    | 0.262 | 0.571 | 0.217 - 1.503 |
| А/А               | 1  | 2.1  | 2    | 3.7  | 0.234    | 0.644 | 0.553 | 0.05 - 6.098  |

Следовательно, выявленные большие частоты аллеля С и генотипа С/С среди женщин с CIN I свидетельствуют об их протективной активности в отношении перехода в CIN II, и, наоборот большая доля носителей неблагоприятного генотипа С/А среди женщин с CIN II показывает наличие тенденции к повышению риска развития этой формы CIN.

Таким образом, исследования по изучению особенностей полиморфизма гена COL1A1 (С1997А) как в общей группе женщин с CIN, так и в группах с CIN I и CIN II подтверждают отсутствие статистически достоверных различий в носительстве аллельных и генотипических вариантов данного гена. Однако, обнаруженные различия в отношении частот аллеля С и генотипа С/С между группами женщин с CIN I и CIN II показывают тенденцию к их защитной роли в формировании CIN II, тогда как в отношении неблагоприятного генотипа С/А замечена тенденция к повышению риска формирования CIN II.

Изучение роли генов **MMP-2** и **MMP-9** в механизмах формирования цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) шейки матки в Узбекистане показало, что полиморфизм гена MMP2 (С1306Т) в основной группе женщин с CIN шейки матки, где ожидаемые и наблюдаемые доли генотипических вариантов С/С, С/Т и Т/Т при недостоверном различии ( $\chi^2=0.48$ ;  $p=0.464$ ) составили 0.70 и 0.69 ( $\chi^2=0.01$ ); 0.26 и 0.28 ( $\chi^2=0.14$ ); 0.04 и 0.04 ( $\chi^2=0.33$ ) соответственно. Оценивая доли ожидаемых и наблюдаемых аналогичных показателей по полиморфизму гена MMP2 (С1306Т) среди пациенток с CIN I, мы установили такие их значения, которые характеризуются отсутствием статистически достоверных различий ( $\chi^2=0.48$ ;  $p=0.466$ ). Среди пациенток с CIN II доли ожидаемых и наблюдаемых генотипов G/ G, G/С и С/С по полиморфизму гена MMP2 (С1306Т) составили 0.69 и 0.68; 0.28 и 0.29; 0.03 и 0.03 с не достоверным различием ( $\chi^2=0.725$ ;  $p=0.1$ ). Вместе с этим, в общей группе женщин CIN по сравнению со здоровыми частоты аллелей С (82.8% против 82.3%) и Т (17.2% против 17.7%) почти соответствовали друг другу. Аналогичная картина наблюдалась и для генотипа С/С (69.6% против 69.8%). Тем не менее, в отношении генотипа С/Т среди пациенток (26.5%) установлено незначительное его преобладание по сравнению со здоровыми лицами (25.0%), а для минорного генотипа Т/Т частота оказалась меньше чем в контроле (3.9% против 5.2%) (таблица 4).

Таблица 4

Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP2 (C1306T) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и в контроле

| Группа                      | Частота аллелей |      |    |      | Частота распределения генотипов |      |     |      |     |     |
|-----------------------------|-----------------|------|----|------|---------------------------------|------|-----|------|-----|-----|
|                             | С               |      | Т  |      | С/С                             |      | С/Т |      | Т/Т |     |
|                             | n               | %    | n  | %    | n                               | %    | n   | %    | n   | %   |
| Основная группа (n=102)     | 169             | 82.8 | 35 | 17.2 | 71                              | 69.6 | 27  | 26.5 | 4   | 3.9 |
| CIN1 (n=48)                 | 80              | 83.3 | 16 | 16.7 | 34                              | 70.8 | 12  | 25.0 | 2   | 4.2 |
| CIN2 (n=54)                 | 89              | 82.4 | 19 | 17.6 | 37                              | 68.5 | 15  | 27.8 | 2   | 3.7 |
| Контрольная группа (n = 96) | 158             | 82.3 | 34 | 17.7 | 67                              | 69.8 | 24  | 25.0 | 5   | 5.2 |

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP2 (C1306T) в группе пациенток с CIN1 позволил установить частоты аллелей С (83.3% против 82.3%) и Т (16.7% против 17.7%), а также генотипов С/С (70.8% против 69.8%), С/Т (25.0% против 25.0%) и Т/Т (4.2% против 5.2%) которые вновь не имели явных отличий от частот аналогичных показателей в группе контроля. В то же время доля частот аллелей С (82.4% против 82.3%) и Т (17.6% против 17.7%) и генотипов С/С (68.5% против 69.8%), С/Т (27.8% против 25.0%) и Т/Т (3.7; против 5.2%) варианта гена MMP2 (C1306T) в группе женщин с CIN II мало отличалась от их частот в контрольной группе. Приведенные данные не позволяют определить полиморфный вариант гена MMP2 (C1306T) в качестве генетического предиктора повышенного формирования CIN. Данное утверждение подчеркивают и результаты сравнительного статистического анализа различий в носительстве аллельных и генотипических вариантов гена MMP2 (C1306T) между изученными группами.

В группе женщин с CIN II различия аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP2 (C1306T) по сравнению со здоровыми соответствовали следующим: для аллелей С -  $\chi^2=0.001$ ;  $p=0.983$ ; OR=1.008; 95%CI: 0.615 - 1.652 и Т -  $\chi^2=0.001$ ;  $p=0.983$ ; OR=0.992; 95%CI: 0.603 - 1.632. Аналогичное отсутствие достоверных различий установлено и для генотипов С/С ( $\chi^2=0.026$ ;  $p=0.879$ ; OR=0.942; 95%CI: 0.456 - 1.947), С/Т ( $\chi^2=0.139$ ;  $p=0.711$ ; OR=1.154; 95%CI:

0.543 - 2.45) и T/T ( $\chi^2=0.176$ ;  $p=0.682$ ; OR=0.7; 95%CI: 0.132 - 3.705), а так же отсутствие значимых различий в носительстве аллелей и генотипов выявлено и в результате сравнительного анализа между группами пациентов с CIN I и CIN II. В частности, для аллелей С различие оказалось чуть больше единицы ( $\chi^2=0.031$ ;  $p=0.869$ ; OR=1.067; 95% CI: 0.518 - 2.196) и Т менее единицы ( $\chi^2=0.031$ ;  $p=0.869$ ; OR=0.937; 95% CI: 0.454 - 1.933); для генотипов C/C – 1.12 ( $\chi^2=0.064$ ;  $p=0.8$ ; OR=1.12; 95% CI: 0.477 - 2.612), для C/T менее единицы ( $\chi^2=0.011$ ;  $p=0.756$ ; OR=0.867; 95% CI: 0.36 - 2.091) и для T/T – 1.13 ( $\chi^2=0.014$ ;  $p=0.908$ ; OR=1.13; 95% CI: 0.149 - 8.557) (таблица 5).

Таблица 5

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP2 (C1306T) пациентками с CIN I и CIN II

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов |      |        |      | $\chi^2$ | P     | OR    | 95% CI        |
|-------------------|--|------|--------|------|----------|-------|-------|---------------|
|                   | CIN I  |      | CIN II |      |          |       |       |               |
|                   | n  | %    | n      | %    |          |       |       |               |
| С                 | 80   | 83.3 | 89     | 82.4 | 0.031    | 0.869 | 1.067 | 0.518 - 2.196 |
| Т                 | 16   | 16.7 | 19     | 17.6 | 0.031    | 0.869 | 0.937 | 0.454 - 1.933 |
| С/С               | 34   | 70.8 | 37     | 68.5 | 0.064    | 0.8   | 1.12  | 0.477 - 2.612 |
| С/Т               | 12   | 25.0 | 15     | 27.8 | 0.101    | 0.756 | 0.867 | 0.36 - 2.091  |
| Т/Т               | 2  | 4.2  | 2      | 3.7  | 0.014    | 0.908 | 1.13  | 0.149 - 8.557 |

Таким образом, полученные результаты по изучению особенностей полиморфизма гена MMP2 (C1306T) в группах женщин с CIN и здоровых лиц доказывают отсутствие ассоциации между рассматриваемым генетическим полиморфизмом и риском повышенного развития CIN в Узбекистане.

Следующим важным представителем среди генов матриксной металлопротеиназы, который рассматривается в качестве предиктора развития цервикальных неоплазий является MMP9 (A279G). Изучение особенностей встречаемости вариантов аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в общей группе женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями по сравнению с контролем показало наличие количества случаев А (61.3% против 76.6%) и G (38.7% против 23.4%) аллелей отличавшиеся от их случаев среди здоровых женщин. Между группами больных и контроля отличительные признаки выявлены и среди носителей всех трех вариантов генотипов А/А (38.2% против 60.4%), А/Г (46.1% против 32.3%) и G/G (15.7% против 7.3%) по





изучаемому гена. Эти отличия характеризовались снижением частоты дикого генотипа A/A, и, в противоположность этому увеличением частот гетерозиготного A/G и мутантного G/G генотипов среди женщин с CIN. Выявленные сдвиги позволяют предположить о роли неблагоприятных генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в механизмах формирования CIN. Оценивая особенности встречаемости частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в группе пациенток с CIN I, мы обнаружили снижение доли аллеля A (71.9% против 76.6%) и повышение доли аллеля G (28.1% против 23.4%) в сравнении с контрольными их значениями. Вместе с этим, в группе женщин с CIN I несколько низкой оказалась частота дикого генотипа A/A (52.1% против 60.4%) и более высокой частоты генотипов A/G (39.6% против 32.3%) и G/G (8.3% против 7.3%). Однако, обнаруженные отклонения были выражены меньше, чем в общей группе пациенток с CIN, что было связано с наибольшей степенью их отклонений за счет группы женщин с CIN II. В частности, среди пациенток с CIN II, в сравнении со всеми изученными группами пациентов и контроля, частота мажорного аллеля A оказалась наименьшей (51.5%), а минорного аллеля G (48.1%) - максимальной. Соответственно, показанные результаты позволяют определить неблагоприятный аллель и генотипы полиморфного варианта гена MMP9 (A279G) в качестве генетических предикторов высокого риска формирования CIN. Полученные результаты по изучению особенностей полиморфизма гена MMP9 (A279G) в группах женщин с CIN и здоровых лиц доказывают наличие ассоциации между рассматриваемым генетическим полиморфизмом и риском повышенного развития CIN. В частности, его вклад в механизмы развития заболевания подтверждался достоверным увеличением функционально неблагоприятных аллеля G в 2.065 раз ( $\chi^2=10.748$ ;  $p=0.001$ ; 95%CI: 1.339 - 3.186) и генотипа A/G почти в два раза ( $\chi^2=3.937$ ;  $p=0.048$ ; 95%CI: 1.007 - 3.189) среди больных с CIN по сравнению с группой контроля.

## ВЫВОДЫ

1. Особенности молекулярно-генетических полиморфизмов VEGF (rs2010963), COL1A1 (rs1107946), MMP-2 (rs243865) и MMP-9 (rs17576) у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями заключаются в достоверной ассоциации аллельного варианта C и выраженной тенденции неблагоприятных генотипов G/C и C/C гена VEGFA (G634C) в общей группе женщин с CIN с риском повышенного развития патологии.

2. Полученные данные доказывают участие полиморфизма гена VEGFA (G634C) в механизмах формирования CIN II, что позволяет определить его в качестве прогностического генетического маркера высокого риска развития CIN II.

3. Различия в отношении частот аллеля С и генотипа С/С между группами женщин с CIN I и CIN II показывают тенденцию к их защитной роли в формировании CIN II.

4. У женщин с CIN имеет место наличие ассоциации между рассматриваемым генетическим полиморфизмом и риском повышенного развития CIN.

### REFERENCES

1. Bai, H., & Yin, H. (2020). Engeletin suppresses cervical carcinogenesis in vitro and in vivo by reducing NF-κB-dependent signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.091, M.C.A. Westin, et al., Expression of VEGF-A in intraepithelial and invasive cervical neoplasia, *J. Cytol. Histol.* 3 (2) (2015)].

2. Brusselaers, N., Shrestha, S., Van De Wijgert, J., & Verstraelen, H. (2018). Vaginal dysbiosis, and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2018.12.011

3. Cancer Genome Atlas Research Network, Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer, *Nature* 543 (7645) (2017) 378.

4. Liman Yang<sup>1</sup>, Jing Jin<sup>1</sup>, Juhong Liu //Correlation of MMP2-C1306T (rs243865) and MMP7-181A/G (rs11568818) with cervical cancer: a meta-analysis. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2020, Vol. 41 Issue (4): 508-512

5. Seliakova M.S., Ageeva T.A., Savchenko S.V. Relationship between metalloproteinase and TIMP1 expression and intensity of cervical inflammatory reaction in women of different age groups with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma// *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(6): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-50-56.

6. Shuchi Shukla, Sabuhi Qureshi, Uma Singh, and Sanjay Khattri. A Study of Matrix Metalloproteinase-2 and Interleukin-18 in Preinvasive and Invasive Lesions of Cancer Cervix // *J Midlife Health*. 2020 Oct-Dec; 11(4): 236–239.

7. Vandooren J., van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B/MMP-9): The next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013 May-Jun; 48(3): 222–72. doi: 10.3109/10409238.2013.770819.]