

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ COL1A1 И MMP-9 С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ГРЫЖЕЙ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ I ТИПА

Теплякова О.В.^{1,2},
Дмитренко Д.В.¹,
Чайкин Д.А.²,
Чайкин А.А.²,
Тимечко Е.Е.¹,
Васильева А.А.¹,
Лукьянова Н.А.¹,
Наджафова Л.Э.¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)
² ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск» (660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Теплякова Ольга Валериевна,
e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Изучение генетической предрасположенности к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) позволит улучшить раннюю диагностику и разработать персонализированные подходы к лечению этих распространенных заболеваний.

Цель исследования. Выявить ассоциацию полиморфных вариантов rs1107946 гена COL1A1 и rs17576 гена MMP-9 с ГЭРБ и ГПОД I типа.

Методы. Обследованы 23 здоровых добровольца контрольной группы, 31 пациент первой группы с ГПОД I типа, 40 пациентов второй группы с ГПОД I типа и ГЭРБ. Идентификация полиморфных вариантов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов «SNP-скрин» («Синтол», Россия).

Результаты. Носительство аллеля A rs1107946 гена COL1A1 увеличивало шансы развития ГПОД I типа в 3,84 раза (ОШ = 3,840 [1,14–12,95], $p = 0,040$). Частота генотипа AG rs17576 гена MMP-9 в первой, второй и контрольной группах составила 38,71, 62,50, 34,78 % соответственно, что значительно отличалось от частоты носительства гомозиготных генотипов (AA и GG): $\chi^2 = 6,052$; $d.f. = 2$; $p = 0,049$. Одновременное носительство аллеля A rs1107946 гена COL1A1 и аллеля G rs17576 гена MMP-9 ассоциировалось с повышенными шансами развития ГПОД I типа, однако полученный результат характеризовался широким доверительным интервалом (ОШ = 9,00; 95% ДИ 1,05–77,18; $p = 0,030$), что указывает на возможную нестабильность эффекта.

Заключение. Установлены ассоциативные связи носительства аллеля A rs1107946 гена COL1A1, а также одновременного носительства аллеля A rs1107946 гена COL1A1 и аллеля G rs17576 гена MMP-9 с развитием ГПОД I типа. У пациентов с ГЭРБ на фоне ГПОД I типа отмечена наибольшая частота носительства генотипа AG rs17576 гена MMP-9 (62,5 %).

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полиморфные варианты rs1107946 гена COL1A1, rs17576 гена MMP-9

Статья поступила: 08.07.2025
Статья принята: 14.04.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Теплякова О.В., Дмитренко Д.В., Чайкин Д.А., Чайкин А.А., Тимечко Е.Е., Васильева А.А., Лукьянова Н.А., Наджафова Л.Э. Ассоциация полиморфных вариантов генов COL1A1 и MMP-9 с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы I типа. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 44-52. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.5

ASSOCIATION OF COL1A1, MMR-9 GENES POLYMORPHISMS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND HIATAL HERNIA TYPE I

Teplyakova O.V.^{1,2},
Dmitrenko D.V.¹,
Chaykin D.A.²,
Chaykin A.A.²,
Timechko E.E.¹,
Vasilieva A.A.¹,
Lukyanova N.A.¹,
Nadzhafova L.E.¹

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky
 Krasnoyarsk State Medical University
 (Partizan Zheleznyak str., 1, Krasnoyarsk
 660022, Russian Federation)

² Clinical hospital "RZD-Medicine"
 of Krasnoyarsk city (Lomonosov str. 47,
 Krasnoyarsk, 660058, Russian Federation)

Corresponding author:

Olga V. Teplyakova,
 e-mail: teplyakova-olga@ya.ru

RESUME

Background. The study of the genetic predisposition to gastroesophageal reflux disease (GERD) and hiatal hernia (HH) will improve early diagnosis and personalize treatment approach.

The aim. To identify the association of polymorphic variants rs1107946 of the COL1A1 gene, rs17576 of the MMR-9 gene with GERD and HH type I.

Materials and methods. Twenty-three healthy volunteers of the control group, 31 patients with HH type I of the first group, 40 patients with HH type I and GERD of the second group were examined. Identification of polymorphic variants was carried out by real-time polymerase chain reaction using commercial SNP-screen kits (Synthol, Russia).

Results. Carriage of allele A rs1107946 COL1A1 gene increased the chances of developing HH type I by 3.84 times ($p = 0.040$). The frequency of the AG genotype rs17576 of the MMR-9 gene in the second group was 62.50 %, which is significantly different from the frequency of homozygous genotypes (AA and GG): $p = 0.049$. Simultaneous carriage of the A allele rs1107946 of the COL1A1 gene and the G allele rs17576 of the MMR-9 gene was associated with an increased chance of developing HH type I. However, the obtained result was characterized by a wide confidence interval (OR = 9.00; 95% CI 1.05–77.18; $p = 0.030$), indicating possible instability of the effect.

Conclusion. Associative relationships were established between the carrier of the A allele of the rs1107946 gene COL1A1, as well as the simultaneous carrier of the A allele of the rs1107946 gene COL1A1 and the G allele of the rs17576 gene MMR-9 with the development of HH type I. In patients with HH type I and GERD the highest frequency of AG rs17576 genotype of the MMR-9 gene (62.5 %) was noted.

Keywords: hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, polymorphic variants of rs1107946 gene COL1A1, rs17576 gene MMR-9

Received: 08.07.2025
 Accepted: 14.04.2026
 Published: 22.05.2026

For citation: Teplyakova O.V., Dmitrenko D.V., Chaykin D.A., Chaykin A.A., Timechko E.E., Vasilieva A.A., Lukyanova N.A., Nadzhafova L.E. Association of COL1A1, MMR-9 genes polymorphisms with gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia type I. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 44-52. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.5

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которой страдает до 35 % трудоспособного населения развитых стран мира, представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний с многообразными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями, а также риском развития тяжелых осложнений в виде пищевода Баррета и аденокарциномы [1]. Патогенез заболевания мультифакториален, однако ведущая роль в развитии несостоятельности антирефлюксного гастроэзофагеального барьера отводится формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [2]. Медиастинальная миграция гастроэзофагеального перехода на фоне расширения пищеводного отверстия диафрагмы нарушает замыкательную функцию нижнего пищеводного сфинктера, увеличивает угол Гиса, ограничивает перистальтику пищевода, что имеет решающее значение для инициации патологического гастроэзофагеального рефлюкса [3].

Известно, что качественное или количественное нарушение синтеза коллагена является одним из ключевых факторов, предрасполагающих к формированию грыж [4]. Существует 28 различных типов коллагенов, из которых значение в патогенезе формирования грыж передней брюшной стенки доказано для типа I (зрелая и наиболее стабильная форма) и III (незрелая изоформа) [5, 6]. Выделяют две основные причины изменения соотношения коллагенов в соединительной ткани у пациентов с грыжами: первичный дефект синтеза коллагена или его чрезмерная деградация под действием матриксных металлопротеиназ [7, 8]. Применительно к ГПОД доказано патогенетическое значение снижения экспрессии коллагена типов I и III в биоптатах диафрагмально-пищеводной связки на фоне высокой продукции матриксной металлопротеиназы-2, выявлены неблагоприятные варианты гена *COL3A1*, кодирующего коллаген типа III [9].

Альфа-1 цепь коллагена типа I, кодируемая геном *COL1A1*, является его основным структурным компонентом, составляя две из трех цепей гетеротримера и играя важную роль в поддержании прочности соединительнотканых структур, в том числе связок и сухожилий. Одним из наиболее изученных полиморфных маркеров гена *COL1A1*, находящимся в области промотора и способным модифицировать его транскрипционную активность, является rs1107946 (C>A). Miyamoto-Mikami E. et al. по результатам исследования биоптатов четырехглавой мышцы бедра здоровых лиц молодого возраста доказали, что носители аллеля C rs1107946 (генотипы CC и CA) имели тенденцию к более высокому соотношению между альфа-1 и альфа-2 цепями коллагена типа I по сравнению с носителями генотипа AA. Значимо более высокий уровень экспрессии мРНК *COL1A1* в скелетных мышцах наблюдался у носителей генотипа CC rs1107946 по сравнению с CA и AA [10]. Установлена ассоциация носительства определенных генотипов rs1107946 гена *COL1A1* с высоким риском

спортивных травм, включая вывих плеча, разрыв передней крестообразной связки коленного сустава и ахиллова сухожилия [11, 12].

Матриксные металлопротеиназы (MMP) обеспечивают деградацию компонентов внеклеточного матрикса, изменяя состояния межклеточных контактов, способствуя высвобождению ростовых факторов и регулируя таким образом процессы клеточной пролиферации и ремоделирования тканей. MMP-9 (желатиназа B), помимо гидролиза коллагеновых субстратов, также проявляет ферментативную активность в отношении эластина, агрекана, фибронектина, желатина, витронектина, верзикана, декорина, α 2-макроглобулина, proIL-1 β , proTNF- α , proTGF- β , IL-2R α , ангиотензинов I и II, плазминогена, что позволяет отнести ее к числу ключевых эффекторов ремоделирования внеклеточного матрикса [13, 14]. Экспрессия MMP, их стабильность и функциональная активность могут варьировать в зависимости от индивидуальных генетических особенностей. В частности, доказаны ассоциации замены незаряженной аминокислоты глутамин положительно заряженным аргинином в экзоне 6 гена MMP-9 (rs17576 A > G) с нарушением функции тазовых связок во время беременности, развитием пролапса органов малого таза, грыж межпозвоночных дисков [14, 15, 16].

Гипотетически, генетически детерминированные изменения структуры альфа-1 цепи коллагена типа I, а также активности MMP-9 с нарушением процессов ремоделирования внеклеточного матрикса могут способствовать несостоятельности диафрагмально-пищеводной связки с формированием ГПОД и развитием ГЭРБ. Анализ носительства однонуклеотидных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-9* у пациентов с ГПОД и ГЭРБ позволит выявить генетическую предрасположенность к развитию этих мультифакториальных заболеваний, улучшить раннюю диагностику, разработать персонализированные подходы к профилактике и лечению, в том числе оперативному.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить ассоциацию полиморфных вариантов rs1107946 гена *COL1A1* и rs17576 гена *MMP-9* с ГЭРБ и ГПОД I типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана и лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в соответствии с утвержденной комплексной темой научной исследовательской работы «Стратегия междисциплинарного решения актуальных проблем неотложной и плановой абдоминальной хирургии» (номер государственной регистрации темы 122120100045-4). Дизайн исследования одобрен Локальным этическим

комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, протокол № 111/2022 от 18.04.2022 г.

Критериями включения пациентов в исследование являлись интраоперационная верификация ГПОД I типа, получение информированного согласия на участие в исследовании, включая анкетирование и генетические тесты, а также представление результатов исследования в обезличенном виде в рецензируемых профессиональных периодических изданиях, принадлежность к этнической группе европеоидов. Критериями невключения в исследование считали курение, регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или аспирина, препаратов групп нитратов и β-блокаторов. Критерием исключения был отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Для исследования частоты носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов *COL1A1* (rs1107946), *MMP-9* (rs17576) пациенты с ГПОД I типа, госпитализированные в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск» для планового оперативного лечения, были распределены в две клинические группы. Первая группа включала 31 пациента с ГПОД I типа без проявлений ГЭРБ, вторая – 40 пациентов с ГПОД I типа и установленным диагнозом ГЭРБ.

ГПОД I типа диагностировали инструментально и верифицировали интраоперационно с помощью протокола SPAIN [17]. Диагноз ГЭРБ устанавливался амбулаторно врачом-гастроэнтерологом в соответствии с действующими рекомендациями [2]. Помимо рутинных общеклинических методов в диагностике ГЭРБ использовался валидированный опросник GERD-q (сумма 8 и более баллов с 80 % вероятностью свидетельствуют о ГЭРБ) [18], а также инструментальные методы: фиброэзофагогастродуоденоскопия, суточная рН-метрия.

Контрольную группу (КГ) составили здоровые волонтеры ($n = 23$) без клинико-инструментальных проявлений ГЭРБ (GERD-q менее 8 баллов, отсутствие эзофагита), а также другой острой или хронической, в т. ч. инфекционной патологии, давшие письменное

информированное согласие на участие в исследовании. Как и пациенты клинических групп, все обследованные контрольной группы принадлежали к этнической группе европеоидов. При оценке возраста обследованных установлены значимые межгрупповые различия, отражающие сложность набора группы здоровых добровольцев в возрасте старше 40 лет без проявлений ГЭРБ, а также другой острой или хронической патологии (табл. 1).

Забор 6 мл крови производили из кубитальной вены в вакуумные пробирки с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (Improvacuter, производства Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Китай). Тотальная ДНК крови была экстрагирована методом сорбции на силика-сорбенте с использованием коммерческого набора «S-Сорб» («Синтол», Москва, Россия, кат. номер: EX-516) в соответствии с протоколом производителя. Измерение концентрации тотальной ДНК осуществлялось при помощи флуориметра Qubit 4 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, США) и набора реагентов Equalbit dsDNA HS assay kit (Vazyme, Китай). Образцы, имеющие концентрацию ДНК ≤ 1 ng/μl исключались из дальнейшего исследования. Выделенная ДНК депонировалась в низкотемпературном морозильнике при -80°C до последующего анализа. Идентификация ОНВ осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) для определения полиморфизмов *G1997T* гена *COL1A1* (rs1107946, кат. № NP-488-100), *Gln279Arg* гена *MMP-9* (rs17576, кат. № NP-508-100) в соответствии с протоколами производителя.

Статистический анализ проводился на языке программирования Python (версия 3.11.10) в среде разработки Spyder. Уровень значимости (p) был установлен менее 0,05. Анализ включал методы описательной статистики и проверку гипотез о наличии/отсутствии статистически значимой связи между двумя категориальными переменными: типом групп (пациенты и здоровые волонтеры) и выявленными генотипами.

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ
ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ

TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS AND HEALTHY
INDIVIDUALS BY AGE AND GENDER

Возраст / пол	Вся выборка $n=94$	Группы пациентов		Контрольная группа (КГ) $n=23$	p
		Первая (1) $n=31$	Вторая (2) $n=40$		
Возраст: M(σ), лет	39,63 (9,62)	40,96 (9,94)	41,4 (9,15)	34,78 (8,64)	$p=0,020$ $p_{1vs2}=0,800$ $p_{1vsКГ}=0,007$ $p_{2vsКГ}=0,020$
Пол:					
Женщины: $n, (\%)$	83 (88,30)	26 (83,87)	35 (87,50)	22 (95,65)	$p=0,400$
Мужчины: $n, (\%)$	11 (16,70)	5 (16,13)	5 (12,50)	1 (4,35)	

Примечания: КГ – контрольная группа; p – уровень значимости.

Анализ типа распределения данных проводился с использованием теста Шапиро – Уилка. Распределение по возрасту во всех выборках было нормальным ($p > 0,05$), количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Анализ различий по возрасту между исследуемыми выборками проводился с использованием параметрического теста Anova для трех и более независимых групп. Post-hoc попарные сравнения выполнялись с использованием t -теста с поправкой Бенджамини – Хохберга на множественные сравнения. Распределение частот номинальных данных (по полу) проводилось с использованием теста хи-квадрат (χ^2).

Частоты генотипов были рассчитаны как доля каждого варианта от общего числа обследованных в соответствующей группе или подгруппе. Для оценки статистически значимых различий между выборками пациентов и здоровых лиц использовали тест χ^2 с числом степеней свободы (d.f.), соответствующим размеру таблицы сопряженности, тест хи-квадрат с поправкой Йетса (при необходимости) и точный критерий Фишера, реализованные в библиотеке `scipy.stats` языка Python. Для оценки ассоциативной связи между типом группы и бинарными генетическими факторами риска заболеваний рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом [95% ДИ], при наличии нулевых значений использовали псевдокаунт 1. Анализ ОШ был реализован с использованием функции `odds_ratio` из модуля `scipy.stats.contingency`.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдаемая частота генотипов ОНВ rs1107946 C>A *COL1A1* в первой, второй и контрольной группах (табл. 2) соответствовала ожидаемой, исходя из равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,280$, d.f. = 2, $p = 0,59$; $\chi^2 = 2,910$, d.f. = 2, $p = 0,09$; $\chi^2 = 1,250$, d.f. = 2, $p = 0,26$ соответственно), в то время как для ОНВ rs17576 A>G гена *MMP-9* во второй группе была значимо смещена ($\chi^2 = 6,320$, d.f. = 2, $p = 0,01$). В контрольной и первой группах равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось ($\chi^2 = 0,010$, d.f. = 2, $p = 0,91$; $\chi^2 = 0,004$, d.f. = 2, $p = 0,95$ соответственно), что свидетельствует об отсутствии систематических ошибок генотипирования. Отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в частоте генотипов у пациентов второй группы может быть обусловлено ассоциацией ОНВ rs17576 A>G гена *MMP-9* с заболеваниями и, согласно общепринятым методологическим подходам, не рассматривается как критерий обязательного исключения варианта из дальнейших исследований [19].

Сравнительный анализ распределения генотипов ($\chi^2 = 7,680$; d.f. = 4; $p = 0,100$) и аллелей ОНВ rs1107946 C>A гена *COL1A1* ($\chi^2 = 3,980$; d.f. = 2; $p = 0,130$) не выявил значимых отличий между группами (табл. 2). Частота носительства аллеля А ОНВ rs1107946 гена *COL1A1* в группах пациентов с ГПОД I типа и ГЭРБ на фоне ГПОД I типа была увеличена (51,61 % и 42,50 % соответственно)

по сравнению со здоровыми волонтерами (21,74 %), однако различия не достигали порога статистической значимости ($\chi^2 = 5,020$; d.f. = 2; $p = 0,08$). Вместе с тем, носительство аллеля А ОНВ rs1107946 гена *COL1A1* увеличивало шансы развития ГПОД I типа в 3,84 раза (ОШ = 3,840 [1,14–12,95], $p = 0,040$, табл. 2).

Распределение генотипов ($\chi^2 = 6,306$, d.f. = 4, $p = 0,180$) и аллелей ОНВ rs17576 A>G гена *MMP-9* ($\chi^2 = 2,340$, d.f. = 2, $p = 0,310$) в выделенных группах значимо не отличалось. Наибольшая частота носительства аллеля G ОНВ rs17576 гена *MMP-9* наблюдалась во второй группе пациентов (65,0 %), однако различия не достигали порога статистической значимости ($\chi^2 = 4,816$, d.f. = 2, $p = 0,06$). При этом частота носительства генотипа AG в первой, второй и контрольной группах составила 38,71, 62,50, 34,78 % соответственно (табл. 2), что значимо отличалось от частоты носительства гомозиготных генотипов (AA и GG): $\chi^2 = 6,052$; d.f. = 2; $p = 0,049$.

Одновременное носительство аллеля А rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля G rs17576 гена *MMP-9* ассоциировалось с повышенными шансами развития ГПОД I типа, однако полученный результат характеризовался широким доверительным интервалом (ОШ = 9,00; 95% ДИ 1,05–77,18; $p = 0,030$), что указывает на возможную нестабильность эффекта и необходимость продолжения исследований с увеличением объема выборок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами впервые проведена оценка ассоциативной связи носительства ОНВ rs1107946 гена *COL1A1*, rs17576 гена *MMP-9* с ГПОД I и ГЭРБ. Носительство аллеля А в промоторном регионе гена *COL1A1* (rs1107946) увеличивало шансы развития ГПОД I типа в 3,84 раза (ОШ = 3,840 [1,14–12,95], $p = 0,040$). Ранее Miyamoto-Mikami E. et al. обнаружено, что скелетные мышцы носителей аллеля С rs1107946 гена *COL1A1* отличались более высоким соотношением между альфа-1 и альфа-2 цепями коллагена типа I. По мнению исследователей, высокая экспрессия мРНК аллеля С способствует увеличению продукции альфа-1 цепи коллагена типа I, что фенотипически проявляется большей эластичностью скелетных мышц и снижением частоты их разрывов у профессиональных спортсменов [10, 20].

Частота генотипа AG rs17576 гена *MMP-9* в первой, второй и контрольной группах составила 38,7, 62,5, 34,7 % соответственно, что значимо отличается от частоты носительства альтернативных генотипов (AA и GG): $\chi^2 = 6,052$; d.f. = 2; $p = 0,049$. Одновременное носительство аллеля А rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля G rs17576 гена *MMP-9* ассоциировалось с повышенными шансами развития ГПОД I типа, однако полученный результат характеризовался широким доверительным интервалом (ОШ = 9,00; 95% ДИ 1,05–77,18; $p = 0,030$), что указывает на возможную нестабильность эффекта. Предыдущие исследования подтверждают, что ОНВ rs17576 гена *MMP-9* является функциональным и может влиять на ремоделирование тканей. Так, Mahmood A.K.

ТАБЛИЦА 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ
ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ rs1107946
ГЕНА COL1A1, rs17576 ГЕНА MMP-9 У ПАЦИЕНТОВ
С ГРЫЖАМИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ
ДИАФРАГМЫ I ТИПА И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (АБС. (%))

TABLE 2

DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES
OF SINGLE NUCLEOTIDE VARIANTS OF GENES
COL1A1 (rs1107946), MMP-9 (rs17576) IN PATIENTS
WITH HIATAL HERNIAS OF TYPE I AND HEALTHY
VOLUNTEERS (ABS. (%))

Генотипы / аллели	Группы пациентов		Контрольная группа (КГ) (n=23)	Результаты статистической обработки	
	Первая (1) (n=31)	Вторая (2) (n=40)		χ^2 , d.f., p	ОШ, p, [95% ДИ]
rs1107946 C>A гена COL1A1					
CC	15 (48,39)	23 (57,50)	18 (78,26)	$\chi^2=7,680$, d.f.=4, p=0,100	
CA	14 (45,16)	17 (42,50)	4 (17,39)		
AA	2 (6,45)	0	1 (4,35)		
Наличие аллеля A (генотип CA+AA)	16 (51,61)	17 (42,50)	5 (21,74)		ОШ_{1vsКГ}=3,840 p_{1vsКГ}=0,040 [1,14; 12,95]
Отсутствие аллеля A (генотип CC)	15 (48,39)	23 (57,50)	18 (78,26)	$\chi^2=5,020$, d.f.=2, p=0,080	ОШ _{2vsКГ} =2,660 p _{2vsКГ} =0,100 [0,80; 8,60] ОШ _{1vs2} =1,440 p _{1vs2} =0,480 [0,56; 3,71]
Частота аллеля C	44 (0,71)	63 (0,79)	40 (0,87)	$\chi^2=3,980$, d.f.=2, p=0,130	
Частота аллеля A	18 (0,29)	17 (0,21)	6 (0,13)		
rs17576 A>G гена MMP-9					
AA	17 (54,84)	14 (35,00)	14 (60,87)	$\chi^2=6,306$, d.f.=4, p=0,180	
AG	12 (38,71)	25 (62,50)	8 (34,78)		
GG	2 (6,45)	1 (2,50)	1 (4,35)		
Наличие аллеля G (генотип AG + GG)	14 (45,16)	26 (65,0)	9 (39,13)		ОШ _{1vsКГ} =1,280 p _{1vsКГ} =0,780 [0,53; 3,83]
Отсутствие аллеля G (генотип AA)	17 (54,84)	14 (35,0)	14 (60,87)	$\chi^2=4,816$, d.f.=2, p=0,06	ОШ _{2vsКГ} =2,890 p _{2vsКГ} =0,060 [1; 8,34] ОШ _{1vs2} =0,440 p _{1vs2} =0,140 [0,17; 1,16]
Частота аллеля A	46 (0,74)	53 (0,66)	36 (0,78)	$\chi^2=2,340$, d.f.=2, p=0,310	
Частота аллеля G	16 (0,26)	27 (0,34)	10 (0,22)		
Одновременное носительство аллеля A rs1107946 гена COL1A1 и аллеля G rs17576 гена MMP-9	9 (29,03)	8 (20,00)	1 (4,35)		ОШ_{1vsКГ}=9,000 p_{1vsКГ}=0,030 [1,05; 77,18]
Отсутствие одновременного носительства аллеля A rs1107946 гена COL1A1 и аллеля G rs17576 гена MMP-9	22 (70,97)	32 (80,00)	22 (95,65)	$\chi^2=5,230$, d.f.=2, p=0,070	ОШ _{2vsКГ} =5,500 p _{2vsКГ} =0,140 [0,64; 47,15] ОШ _{1vs2} =1,630 p _{1vs2} =0,410 [0,55; 4,90]

et al. установили ассоциативную связь между носительством аллеля *G* и интенсивностью тазовой боли при беременности [14]. Согласно результатам Chen H.Y. et al., генотипы *AG* и *GG* rs17576 гена *MMP-9* были ассоциированы с высоким риском пролапса тазовых органов у женщин Тайваня [21]. Jing R. et al. предположили, что аномальная активность *MMP-9* может способствовать дегенерации матрикса межпозвоночного диска и обнаружили, что носительство аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9* ассоциировано с наиболее тяжелыми степенями дегенерации диска [16]. Kamal A. et al. выявили ассоциативную связь между носительством аллеля *G* и генотипа *GG* и риском развития системного васкулита – болезни Бехчета среди жителей Египта [22].

Таким образом, полученные результаты согласуются с данными литературы и могут быть использованы для выявления генетической предрасположенности к развитию таких мультифакториальных заболеваний, как ГПОД I типа и ГЭРБ. Вместе с тем, наше исследование имеет два существенных ограничения. Группа здоровых лиц была значимо моложе по сравнению с группами пациентов (табл. 1). Известно, что с возрастом ослабляется коллагеновый каркас фиксирующих пищевод связок, ухудшается микроциркуляция мышечных волокон диафрагмы и ее ножек, что повышает вероятность развития ГПОД I типа и ГЭРБ [3]. Вторым ограничением является сравнительно небольшой объем выборки обследованных лиц, в связи с чем, вероятно, нами не выявлено значимых различий в частоте носительства минорных аллелей у пациентов в сравнении со здоровыми волонтерами. В связи с этим считаем целесообразным продолжение изучения роли носительства полиморфных вариантов rs1107946 гена *COL1A1* и rs17576 гена *MMP-9* в патогенезе ГПОД I типа и ГЭРБ, ее осложнений, а также при прогнозировании исходов лечения этих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены ассоциативные связи носительства аллеля *A* rs1107946 гена *COL1A1*, а также одновременного носительства аллеля *A* rs1107946 гена *COL1A1* и аллеля *G* rs17576 гена *MMP-9* с развитием ГПОД I типа. Выявлена наибольшая частота носительства генотипа *AG* rs17576 гена *MMP-9* (62,5 %) против частоты носительства гомозиготных генотипов (*AA* и *GG*) у пациентов с ГЭРБ на фоне ГПОД I типа.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhu X, Shen J. Anti-reflux mucosectomy (ARMS) for refractory gastroesophageal reflux disease. *Eur J Med Res*. 2024; 29(1): 185. doi: 10.1186/s40001-024-01789-5
- Ivashkin V.T., Trukhmanov A.C., Maev I.V., Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34(5): 111-135. [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Maev IV, Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024; 34(5): 111–135. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135
- Черкасов Д.М., Черкасов М.Ф., Татьянченко В.К., Старцев Ю.М., Меликова С.Г. Анатомические особенности и биомеханические свойства диафрагмы в патогенезе развития грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 7: 29-35. [Cherkasov DM, Cherkasov MF, Tat'yanchenko VK, Startsev YuM, Melikova SG. Anatomical features and biomechanical properties of the diaphragm in pathogenesis of hiatal hernia. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 7: 29-35 (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia201907129
- Мурадян А.А., Нуритдинов И.Н., Благовестнов Д.А., Цулеискири Б.Т. Генетический фактор в дисбалансе коллагена как причина первичной и рецидивной вентральной грыж. *Вестник новых медицинских технологий*. 2024; 6: 39-48. [Muradyan AA, Nuritdinov IN, Blagovestnov DA, Tsuleiskiri BT. Genetic factor in collagen imbalance as a cause of primary and recurrent ventral hernias. *Bulletin of new Medical Technologies*. 2024; 6: 39-48. (In Russ.). Doi: 10.24412/2075-4094-2024-6-1-6
- Ribeiro WG, Nascimento AC, Ferreira LB, Marchi DD, Rego GM, Maeda CT, et al. Analysis of tissue inflammatory response, fibroplasia, and foreign body reaction between the polyglactin suture of abdominal aponeurosis in rats and the intraperitoneal implant of polypropylene, polypropylene/polyglycolic acid and polyester/porcine collagen meshes. *Acta Cir Bras*. 2021; 36(7): e360706. doi: 10.1590/ACB360706
- Prasanna S, Sekaran PG, Sivakumar A, Govindan VK. Role of Collagen in the Etiology of Inguinal Hernia Patients: A Case-Control Study. *Cureus*. 2023; 15(8): e43479. doi: 10.7759/cureus.43479
- Kumar L, Bisen M, Khan A, Kumar P, Patel SKS. Role of Matrix Metalloproteinases in Musculoskeletal Diseases. *Biomedicine*. 2022; 10(10): 2477. doi: 10.3390/biomedicine10102477
- Bracale U, Peltrini R, Iacone B, Martirani M, Sannino D, Gargiulo A, et al. A Systematic Review on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Patho-

genesis of Inguinal Hernias. *Biomolecules*. 2023; 13(7): 1123. doi: 10.3390/biom13071123

9. Dimou FM, Velanovich V. Dynamics of hiatal hernia recurrence: how important is a composite crural repair? *Hernia*. 2024; 28(5): 1571-1576. doi: 10.1007/s10029-024-03136-3

10. Miyamoto-Mikami E, Kumagai H, Tanisawa K, Taga Y, Hirata K, Kikuchi N, et al. Female Athletes Genetically Susceptible to Fatigue Fracture Are Resistant to Muscle Injury: Potential Role of COL1A1 Variant. *Med Sci Sports Exerc*. 2021; 53(9): 1855-1864. doi: 10.1249/MSS.0000000000002658

11. Gibbon A, Raleigh SM, Ribbans WJ, Posthumus M, Collins M, September AV. Functional COL1A1 variants are associated with the risk of acute musculoskeletal soft tissue injuries. *J Orthop Res*. 2020; 38: 2290-2298. doi: 10.1002/jor.24621

12. Bulbul A, Ari E, Apaydin N, Ipekoglu G. The Impact of Genetic Polymorphisms on Anterior Cruciate Ligament Injuries in Athletes: A Meta-Analytical Approach. *Biology (Basel)*. 2023; 12(12): 1526. doi: 10.3390/biology12121526

13. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45(4): 266-279. [Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinsky DN, Morozov AA, Filipenko ML, Chang VL, et al. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *The Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(4): 266-279. (In Russ.).] doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

14. Mahmood AK, Moen A, Stafne SN, Robinson HS, Vøllestad NK, Salvesen KÅ, et al. The MMP9 rs17576 A>G polymorphism is associated with increased lumbopelvic pain-intensity in pregnant women. *Scand J Pain*. 2018; 18(1): 93-98. doi: 10.1515/sjpain-2017-0168

15. Li Y, Li Z, Li Y, Gao X, Wang T, Huang Y, et al. Genetics of Female Pelvic Organ Prolapse: Up to Date. *Biomolecules*. 2024; 14(9): 1097. doi: 10.3390/biom1409109716

16. Jing R, Liu Y, Guo P, Ni T, Gao X, Mei R, et al. Evaluation of Common Variants in Matrix Metalloproteinase-9 Gene with Lumbar Disc Herniation in Han Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018; 22(10): 622-629. doi: 10.1089/gtmb.2018.0080

17. Hutopila I, Copaescu C. Hiatal Hernia is More Frequent than Expected in Bariatric Patients. Intraoperative Findings during Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Chirurgia (Bucur)*. 2019; 114(6): 779-789. doi: 10.21614/chirurgia.114.6.779

18. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(10): 1030-1038. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x

19. Mirza G, Williams RR, Mohammed S, Clark R, Newbury-Ecob R, Baldinger S, et al. Refined genotype-phenotype correlations in cases of chromosome 6p deletion syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12(9): 718-28. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201194

20. Saito M, Ginszt M, Semenova EA, Massidda M, Huminska-Lisowska K, Michałowska-Sawczyn M, et al. Is COL1A1 Gene rs1107946 Polymorphism Associated with Sport Climbing Status and Flexibility? *Genes (Basel)*. 2022; 13(3): 403. doi: 10.3390/genes13030403

21. Chen HY, Lin WY, Chen YH, Chen WC, Tsai FJ, Tsai CH. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 149(2): 222-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.12.014

22. Kamal A, Elgengehy FT, Abd Elaziz MM, Gamal SM, Sobhy N, Medhat A, et al. Matrix Metalloproteinase-9 rs17576 Gene Polymorphism and Behçet's Disease: Is There an Association? *Immunol Invest*. 2017; 46(5): 460-468. doi: 10.1080/08820139.2017.1296857

Сведения об авторах

Теплякова Ольга Валериевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач-хирург, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; e-mail: teplyakova-olga@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0005-3316>

Дмитренко Диана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, заведующая лабораторией медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: mart2802@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Чайкин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; e-mail: conte4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0098-1761>

Чайкин Александр Александрович – кандидат медицинских наук, врач-хирург, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; e-mail: chaiki@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0994-081X>

Тимечко Елена Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: e.e.timechko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4555-7457>

Васильева Анастасия Александровна – младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный

медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: drroptimusprime@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3369-1537>
Лукьянова Наталья Александровна – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: nalukyanovakrsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0477-3938>

Наджаfoва Лейла Эльшадовна – член Студенческого научного общества кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; e-mail: nadzhafova1980@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9527-8999>

Information about the authors

Olga V. Teplyakova – Dr. Sc. (Med.), professor, professor of the Department of General Surgery named after professor M.I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; surgeon, Clinical hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk city; e-mail: teplyakova-olga@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0005-3316>

Diana V. Dmitrenko – Dr. Sc. (Med.), professor, head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education, head of the Laboratory of Medical Genetics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: mart2802@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Dmitriy A. Chaykin – Cand. Sc. (Med.), surgeon, Clinical hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk city; e-mail: conte4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0098-1761>

Aleksandr A. Chaykin – Cand. Sc. (Med.), surgeon, Clinical hospital «RZD-Medicine» of Krasnoyarsk city; e-mail: chaiki@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0994-081X>

Elena E. Timechko – junior researcher at the Laboratory of Medical Genetics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: e.e.timechko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4555-7457>

Anastasia A. Vasilyeva – junior researcher at the Laboratory of Medical Genetics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: drroptimusprime@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3369-1537>

Natalia A. Lukyanova – Cand. Sc. (Phys.-Math.), associate professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: nalukyanovakrsk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0477-3938>

Leyla E. Nadzhafova – member of the Students' Scientific Society of the Department of General Surgery named after Professor M.I. Gulman, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: nadzhafova1980@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9527-8999>