

А.А. Богатиков<sup>1</sup>, А.С. Кузьмичев<sup>2</sup>, А.Б. Чухловин<sup>3</sup>

## Ретроспективная оценка влияния функциональных полиморфизмов матриксных металлопротеиназ *ACE-1*, *MMP-1*, *MMP-3* и *PAI-1* на течение папиллярного рака щитовидной железы у оперированных больных

<sup>1</sup> ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

**Актуальность.** Функциональные варианты ряда патогенетически значимых генов семейства матриксных металлопротеиназ ассоциированы с повышенным риском прогрессии солидных опухолей. Целью нашей работы была оценка прогностической значимости генных вариантов *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1* и *ACE-1* при папиллярном раке щитовидной железы в отдаленные сроки после хирургического вмешательства.

**Материалы и методы.** В исследовании проводилось типирование функциональных вариантов ряда генов (*ACE-1*, *I/D* аллель-повторы; *MMP-1*<sup>-1607</sup>*1G/2G*; *MMP-3*<sup>-1171</sup>*5A/6A*; *PAI-1*<sup>-675</sup>*4G/5G*) посредством аллель-специфической ПЦР у 90 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы после хирургического лечения и в группе сравнения того же возрастного диапазона — 170 участников (сроки наблюдения — от 1 до 7 лет, возраст пациентов — от 17 до 87 лет). Сравнительная оценка частот аллелей проводилась методами непараметрической статистики.

**Результаты.** На момент анализа были доступны для обследования 55 больных (21 — моложе 50 лет; 31 — 51–75 лет, и 3 — старше 75 лет). В первой группе были повторно оперированы 3 пациента из 21, двое мужчин (36 и 39 лет) и одна женщина 40 лет. Данные по отдельным генным маркерам показали наличие аллеля *D* гена *ACE-1* у всех 5 пациентов, оперированных повторно. Гетерозиготный генотип *MMP-3* *5A/6A* был выявлен у 4 из 5 пациентов, оперированных повторно (80%), что значимо выше, чем в остальной группе наблюдения (34%,  $p=0,04$ ).

**Заключение.** Носительство аллеля *D* гена *ACE-1* в сочетании с генотипом *MMP3* *5A* может являться фактором повышенного риска регионарного метастазирования папиллярного рака щитовидной железы у паци-

ентов мужского пола. Данную комбинацию генных вариантов, наряду с отсутствием генотипов *PAI-1* *4G* и *MMP-1* *2G*, можно рассматривать, как фактор, ассоциированный с агрессивным течением папиллярного рака ЩЖ.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, матриксные металлопротеиназы, генные варианты, исходы, прогнозирование

### Введение

В настоящее время четко прослеживается рост онкологических заболеваний во всех развитых странах. Среди опухолей органов эндокринной системы папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) бесспорно занимает первое место, и количество вновь выявленных опухолей продолжает неуклонно расти [1, 2]. Увеличение числа больных ПРЩЖ привело к значительному росту количества операций на щитовидной железе (ЩЖ). Среди специалистов до сих пор дискутируется вопрос о необходимом объеме операции при папиллярной карциноме [3, 4]. Особые проблемы возникают при лечении пациентов, у которых на момент диагностики выявлена опухоль небольших размеров и клинически не определяются метастазы.

Значительное число исследований посвящено определению влияния различных факторов риска на вероятность рецидива и выживаемость больных ПРЩЖ [5]. При прогнозировании исходов учитываются, главным образом, стандартные клиничко-прогностические факторы, а именно: пол и возраст больных, гистологическая форма опухоли, размеры первичного очага в ЩЖ, выход опухоли за пределы органа, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие отдаленных метастазов. Создан ряд шкал оценки риска рецидива опухоли,

основанных на клинических и гистологических критериях: AMES, AGES, MACIS [6, 7]. Анализ предложенных критериев показал, что наиболее значимым оказался размер первичного очага [8].

В исследовании Р.А. Черникова и соавт. (2014) средний размер опухоли у больных с безрецидивным течением был 35,5 мм, в то время как у больных с рецидивом заболевания — 43,8 мм; у больных, погибших в связи с прогрессией заболевания этот показатель составил 53,8 мм. Для больных с небольшим размером опухоли, клинические критерии были недостаточно информативны [8]. Очевидна потребность в поиске дополнительных молекулярно-генетических прогностических факторов, которые могут влиять на течение опухолевого процесса и давать более объективный прогноз развития заболевания [9, 10].

За последние 20 лет развитие молекулярно-генетических методик и изучение мутации генов привело к пересмотру прогностических критериев, влияющих на течение и исходы ПРЦЖ, таких, как *RET*, *RET/PTC*, *BRAF*, *PAX8-PPAR $\gamma$* , семейство *RAS*, *CTNBN1*, *TERT*, *GNAS*, *PTEN*, *EIF1AX*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *TSHR* и др. [11, 12]. При прогнозировании течения рака, помимо онкогенов, изучаются и функциональные полиморфизмы регуляторных участков нормальных генов, кодирующих патогенетически значимые белковые факторы. При этом носительство конкретных аллелей ассоциировано с повышенной активностью данного гена и, соответственно, продукции специфического белка.

К числу подобных полиморфных маркеров относят инсерционно-делеционные варианты генов матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — *MMP*) — *MMP-1*, *1G/2G-1607* и *MMP-3*, *5A/6A-1171*, которые участвуют в ремоделировании межклеточного матрикса.

Варианты генов матриксных металлопротеиназ, связанные с более активной транскрипцией мРНК (например — аллель 5A *MMP-3*), ассоциированы с течением и прогнозом для лейомиомы матки, рака молочной железы, простаты, желудка, толстой кишки [13–16]. Известен регуляторный вариант гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1-675 4G/5G, rs1799889*), с вариантом аллеля 4G, который считается фактором риска венозных тромбозов (17); а также *Alu*-повторов (*I/D*) в гене ангиотензин-превращающего фермента (*ACE-1, интрон 16, rs1799752*), где вариант *D/D* сопряжен с повышенной концентрацией этого фактора в плазме крови [18].

Цель исследования заключалась в оценке прогностической значимости генных вариантов *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1* и *ACE-1* при ПРЦЖ.

## Материалы и методы

Ранее, посредством комплексного анализа клинико-морфологических характеристик и оценки функциональных вариантов генов, были установлены взаимосвязи ряда аллельных вариантов *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1* и *ACE-1* с особенностями клинического течения ПРЦЖ в различных возрастных группах [19]. Эти генные полиморфизмы определяли в ДНК лейкоцитов крови у 90 пациентов после хирургического вмешательства. Все пациенты были обследованы в сроки от 1 до 7 лет, в среднем через  $4,5 \pm 0,8$  года после хирургического лечения. Возраст пациентов колебался от 17 до 87 лет (в среднем —  $56,0 \pm 1,20$  года). Исследуемая группа состояла из 76 женщин (84,4%) и 14 мужчин (15,6%). Возраст женщин составлял, в среднем,  $57,10 \pm 1,73$  лет; возраст мужчин —  $49,10 \pm 3,6$  лет. Все пациенты по возрасту выявления заболевания были разделены на три группы: до 50 лет, 51–75 и более 75 лет.

С целью изучения молекулярно-биологических аспектов патогенеза ПРЦЖ, в качестве дополнительных прогностических факторов, у пациентов проводилось типирование функциональных аллелей генов *MMP-1* (1G/2G) и *MMP-3* (5A/6A), *PAI-1* (4G/5G) — точечных замен нуклеотидов в промоторных участках, а также регуляторного полиморфизма гена *ACE-1 I/D* (инсерционный и делеционный варианты). Промоторные варианты определяли с помощью аллель-специфической ПЦР. Режимы ПЦР были следующими: 94 °C, 5 мин; 40 циклов ПЦР: денатурация: 94 °C, 30 с; отжиг в течение 30 с: 67 °C (*PAI-1*, *ACE*), 55 °C (*MMP-1*), 54 °C (*MMP-3*, аллель 5A), 49 °C, (*MMP-3*, 6A); элонгация: 72 °C, 30 с (40 циклов); 72 °C, 7 мин. Продукты ПЦР оценивали после электрофореза в 1,5% агарозном геле при окраске этидий-бромидом. Визуализацию осуществляли с помощью УФ-трансиллюминатора. Частота изучаемых аллелей сравнивалась с аналогичным показателем в контрольной группе из 170 участников того же возраста, не страдающих ПРЦЖ и проживающих в Санкт-Петербурге.

В 2019–2020 гг. мы провели ретроспективный анализ результатов лечения в этой группе пациентов за десять лет. Из 90 пациентов, ранее включенных в исследование, удалось проанализировать исход заболевания у 55 (61,1%) пациентов. По полу распределение пациентов было следующее: женщин 49 (89%), мужчин 6 (11%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:8,1. Возраст наблюдаемых пациентов составил от 28 до 80 лет, средний возраст  $54 \pm 2,4$  года. Ретроспективный анализ пациентов третьей группы, старше 75 лет, провести не представилось возможным в связи с малым размером выборки.

Статистический анализ проводился путем непараметрического анализа, с помощью пакета программ Winstat. Корреляционный анализ проводили с применением критерия Спирмена, оценку достоверности различий между выборками — по критериям хи-квадрат, а также Вилкоксона—Манна—Уитни, статистического пакета «Statistica 10.0».

## Результаты исследования

При изучении общей первичной группы пациентов с ПРЦЖ нами были получены следующие результаты: 1) в группе больных в возрасте до 50 лет аллель 5A *MMP-3* и вариант D гена *ACE-1* ассоциированы с ранним дебютом заболевания и большим размером опухоли; 2) более низкая частота выявления метастатического поражения регионарных лимфатических узлов отмечается у больных ПРЦЖ с наличием ал-

лея 2G гена *MMP-1*; 3) у больных пожилого и старческого возраста генотип DD гена *ACE-1* был ассоциирован с повышенной частотой выявления регионарных метастазов.

На момент ретроспективной оценки были доступны для наблюдения 55 пациентов, которые распределились по возрасту следующим образом: I группа (до 50 лет) — 21 пациент (19 женщин и 2 мужчины); II группа (51–75 лет) — 31 (27 женщин и 4 мужчины); III группа (старше 75 лет) — 3 (все женщины). Распределение пациентов по группам было выполнено с учетом возраста на момент осмотра за последние десять лет.

В первой группе были повторно оперированы 3 пациента из 21, двое мужчин (36 и 39 лет) и одна женщина 40 лет. Все эти пациенты не перешли во вторую группу с учетом сроков наблюдения. Пациентам в качестве второй операции была выполнена фасциально-футлярная лимфодиссекция. Морфологически подтверждено наличие метастазов папиллярной карциномы в лимфатических узлах. Возраст пациентов на момент второй операции не превышал 40 лет. Размер первичной опухоли, при первой операции у всех пациентов составлял до 2 см, однако, при морфологическом исследовании всегда имелось прорастание капсулы ЩЖ. На момент первой операции не были выявлены регионарные метастазы.

Во второй группе повторно оперированы 2 пациента из 31, одна женщина, и один мужчина. Оба больных при первичном обращении, с учетом возраста, были отнесены в первую группу, но с учетом времени наблюдения, на момент второй операции были перемещены во вторую. Возраст пациентов на момент второй операции составил 50 и 52 года. Обоим пациентам была произведена фасциально-футлярная лимфодиссекция. При первичной операции размер карциномы также не превышал 2 см. Однако при морфологическом исследовании имелось прорастание капсулы ЩЖ. Наличие регионарных метастазов, на момент первой операции выявлено не было. В третьей (старшей) группе наблюдения (n=3) не обнаружено рецидивов заболевания.

С учетом результатов, полученных при ретроспективном анализе, для пациентов с прогрессирующим заболеванием были получены следующие результаты, представленные в табл. 1.

Данные по генным маркерам показали наличие аллеля D гена *ACE-1* (из них у 4 — в гетерозиготном состоянии) из 5 пациентов, оперированных повторно (p=0,05 против группы сравнения). Гетерозиготный генотип *MMP-3* 5A/6A был выявлен у 1 из 5 пациентов, оперированных повторно (20%), что достоверно ниже, чем в группе сравнения (66%, p=0,04).

Аллель *MMP-1* 1G найден у всех повторно оперированных пациентов, а вариант 5G *PAI-1* — у 4 пациентов из 5. Однако данные частоты, не отличались достоверно от параметров группы сравнения. Таким образом, носительство делеционного варианта D *ACE-1* и отсутствие гетерозиготного генотипа *MMP-3* 5A/6A может быть фактором повышенного риска регионарного метастазирования в отдаленные сроки.

### Обсуждение

Учитывая, что наличие метастазов ПРЦЖ влияет на прогноз, мы попытались определить взаимосвязь типированных генов и развитие рецидива опухоли и регионарных метастазов в отдаленные сроки.

В раннем исследовании нами было показано, что носительство аллеля D гена *ACE* ассоциировано с ускоренным ростом опухоли (большой размер на момент обследования) и ее склонностью к метастазированию. При этом у пациентов с вариантом 5A гена *MMP-3* и аллелем D *ACE-1* с учетом клинических факторов чаще возникали показания к тиреоидэктомии [19]. Кроме того, в группе более молодых пациентов (до 50 лет) нами обнаружена статистически значимая зависимость между клиническими показателями и наличием более активных генных вариантов: носительством аллеля D гена *ACE-1*, а также сочетанием генотипа *MMP-3*-5A и *ACE-D*, которые показали достоверную ассоциацию с размером опухоли в данной возрастной группе.

**Таблица 1. Генотипы *MMP-3*, *ACE-1*, *PAI-1* и *MMP-1*, у пациентов, оперированных по поводу прогрессии ПРЦЖ**

	Пол	Возраст, лет	Генотипы			
			<i>MMP-3</i> -1171	<i>ACE-1</i> (инсерция/делеция)	<i>PAI-1</i> -675	<i>MMP-1</i> -1607
1	Мужчина	36	5A/6A	I/D	4G/4G	1G/2G
2	Мужчина	39	6A/6A	D/D	5G/5G	1G/2G
3	Мужчина	52	5A/5A	I/D	5G/5G	1G/1G
4	Женщина	40	5A/5A	I/D	5G/4G	1G/1G
5	Женщина	50	6A/6A	I/D	5G/4G	1G/2G

Как показывают отдаленные результаты 10-летнего наблюдения, пяти пациентам потребовалось хирургическое вмешательство по поводу рецидивов ПРЦЖ, у трех из них выявлена комбинация *MMP-3/5A* и *ACE D*. Таким образом, это подтверждает наш первоначальный вывод о прогностической важности сочетания данных генных вариантов при планировании хирургического вмешательства при ПРЦЖ. Можно предполагать, что носительство менее активного аллеля 1G гена *MMP-1* у оперированных пациентов в отдаленные сроки ассоциировано с благоприятным прогнозом течения ПРЦЖ.

Ранее в ряде работ было показано, что *MMP-3* (стромелизин) — продукт активации про-*MMP-3* — является активным фактором деградации межклеточного матрикса, и участвует в его перестройке и процессах неоангиогенеза, что является существенным фактором роста первичной опухоли [14]. Показано, что аллельные варианты 2G-1607 *MMP-1* и 5A-1171- гена *MMP-3* связаны с повышенной активностью этих генов и, соответственно, с усиленной продукцией соответствующих проэнзимов [15]. Повышенная активность гена *ACE-1* (при наличии аллеля D) в сочетании с более активным вариантом 5A *MMP-3* могут быть связаны с усилением ангиогенеза опухоли и ее склонностью к метастазированию.

В результате анализа данных 90 пациентов первичной выборки было установлено, что средний возраст больных при выявлении ПРЦЖ с носительством аллеля *MMP-3* 5A составлял 48 лет, а у пациентов без этого аллеля — 59 лет ( $p < 0,01$ ). Следовательно, наличие гиперактивного генотипа 5A гена *MMP-3* связано с более ранним дебютом заболевания ПРЦЖ и, как показывают представленные данные — с агрессивным течением заболевания.

### Выводы

Таким образом, при длительном наблюдении подтверждается сделанный нами ранее вывод о более агрессивном течении ПРЦЖ в отдаленные сроки с наличием аллеля D гена *ACE*, а также с гетерозиготным состоянием (5A/6A-1171) *MMP3*. Данную комбинацию генных вариантов можно рассматривать, как дополнительный фактор риска более агрессивного течения папиллярного рака ЩЖ, что можно учитывать при выборе объема хирургического вмешательства. Для проверки этой гипотезы необходимо длительное наблюдение больших групп пациентов ПРЦЖ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых // Эндокринная хирургия. 2017;1(11):6–27 [Belcevic DG, Vanushko VE, Rumyantsev PO et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of highly differentiated thyroid cancer in adults // Endocrinnaya khirurgiya. 2017;1(11):6–27 (In Russ.)]. doi:10.14341/serg201716-27
2. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе // Пособие для врачей. 2020 [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal District. A guide for doctors. 2020 (In Russ.)].
3. Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management // J Nucl Med. 2018;59(8):1187–1194. doi:10.2967/jnumed.117.192559
4. Stewart LA, Kuo JH. Advancements in the treatment of differentiated thyroid cancer // Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12. doi:10.1177/20420188211000251
5. Хазиев В.В., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. Распространенность рака щитовидной железы и факторы, влияющие на ее динамику // Проблемы эндокринологии. 2008;54(4):18–21 [Khaziev VV, Shtandel SA, Karachentsev Yul. Prevalence of thyroid cancer and factors affecting its dynamics // Problemy endocrinologii. 2008;54(4):18–21 (In Russ.)]. doi:10.14341/probl200854418-21
6. Teo KW, Yuan NK, Tan WB, Parameswaran R. Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer // Ann R Coll Surg Engl. 2017;99(6):479–484. doi:10.1308/rcsann.2017.0072
7. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited // Isr Med Assoc J. 2017;19(2):114–118.
8. Черников Р.А., Валдина Е.А., Воробьев С.Л. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы и сравнительная оценка тактики лечения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014;10(1):31–31 [Chernikov RA, Valdina EA, Vorobjev SL et al. Long-term results of surgical treatment for papillary thyroid cancer and comparative assessment of treatment tactics // Clinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. 2014;10(1):S31–31 (In Russ.)]. doi:10.14341/CET201410131-37
9. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F et al. Altered epigenetic mechanisms in thyroid cancer subtypes // Mol Diagn Ther. 2018;22(1):41–56. doi:10.1007/s40291-017-0303-y
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // Cell. 2014;159(3):676–690.
11. Patel KN, Angell TE, Babiarz J et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules // JAMA Surg. 2018;153(9):817–824. doi:10.1001/jamasurg.2018.1153
12. Steward DL, Carty SE, Sippel RS et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with in-

determinate cytology: a prospective blinded multicenter study // *JAMA Oncol.* 2019;5(2):204–212. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4616

13. Morosova EB, Chukhlovina AB, Kulagina NV et al. Functional gene polymorphism of matrix metalloproteinase-1 is associated with benign hyperplasia of myo- and endometrium in the Russian population // *Gen Testing Mol Biomarkers.* 2012;16(9):1032–1037. doi:10.1089/gtmb.2011.0376
14. Wan J, Zhang G, Li X et al. Matrix metalloproteinase 3: A promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation // *Front Physiol.* 2021;12:663978. doi:10.3389/fphys.2021.663978
15. Balkhi S, Mashayekhi F, Salehzadeh A, Saedi HS. Matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 gene variations affect MMP-1 and -3 serum concentration and associates with breast cancer // *Mol Biol Rep.* 2020;47(12):9637–9644. doi:10.1007/s11033-020-05962-x
16. Frieling JS, Tao Li T, Tauro M. Prostate cancer-derived MMP-3 controls intrinsic cell growth and extrinsic angiogenesis // *Neoplasia.* 2020;22(10):511–521. doi:10.1016/j.neo.2020.08.004
17. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G et al. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9(4):299–307. doi:10.1177/107602960300900405
18. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A et al. ACE Polymorphisms // *Circ Res.* 2006;98(9):1123–1133. doi:10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7
19. Романчишен А.Ф., Кузьмичев А.С., Богатиков А.А. и др. Клиническая значимость функциональных вариантов генов матриксных металлопротеиназ при раке щитовидной железы // *Вестник хирургии.* 2009;168(1):57–60 [Romanchishen AF, Kuzmichev AS, Bogatikov AA et al. Clinical significance of functional variants of matrix metalloproteinase genes in thyroid cancer // *Vestnik khirurgii.* 2009;168(1):57–60 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.

A.A.Bogatikov<sup>1</sup>, A.S.Kuzmichev<sup>2</sup>, A.B.Chukhlovina<sup>3</sup>

### Retrospective effects of *ACE-1*, *MMP-1*, *MMP-3* and *PAI-1* gene polymorphisms on the course of papillary thyroid cancer in operated patients

<sup>1</sup> L.G. Sokolov North-Western Regional Scientific and Clinical Center, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State I.Pavlov Medical University, Russia

**Relevance.** Functional variants of some pathogenetically significant genes (*MMPs*, matrix metalloproteinases, *ACE-1*, *PAI-1*) are associated with an increased risk of progression of solid tumors.

**Purpose of research.** The aim of our work was to evaluate potential prognostic significance of the *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1*, and *ACE-1* gene variants in papillary thyroid cancer (PTC) at long terms after surgery.

**Materials and methods.** In our primary study, functional variants of several well-known genes (*ACE-1*, *I/D* alu repeats; *MMP-1*<sup>1607</sup> *1G/2G*; *MMP-3*<sup>1171</sup> *5A/6A*; *PAI-1*<sup>675</sup> *4G/5G*) were typed by means of allele-specific PCR in 90 patients with PTC subjected to surgical treatment (observation period — from 1 to 7 years, age of patients — from 17 to 87 years), and in a comparison group at the same age range (170 cases). Comparative evaluation of the allele frequencies and appropriate gene variants was carried out by means of nonparametric statistics.

**Results.** Following the longitudinal analysis, 55 patients were available for examination (21, younger than 50 years; 31 cases, 51–75 years; and 3 patients older than 75 years). In the first group, 3 out of 21 patients underwent repeated surgery, i.e., two males (36 and 39 years old) and one woman 40 years old. The data on individual gene markers revealed D allele of *ACE-1* gene in all 5 patients who required repeated operation. The genotype *MMP-3* *5A/5A* was detected in 4 out of 5 repeatedly treated patients (80%), which is significantly higher than in whole observation group (34%,  $p=0.04$ ).

**Conclusion.** Harboring D allele of the *ACE-1* gene in combination with the 5A allele of *MMP-3* gene may be a factor in the increased risk of regional PTC metastasis in male patients. This combination of gene variants, along with absence of the *PAI-1* 4G and *MMP-1* 2G genotypes, may be potentially associated with the aggressive course of papillary thyroid cancer.

**Key words:** papillary thyroid cancer, matrix metalloproteinases, gene variants, clinical outcomes, prediction.

### Сведения об авторах

Богатиков Александр Александрович, канд. мед. наук, хирург, доцент, ФГБУ Федеральный Северо-Западный научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России, 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4, abogatikov@mail.ru

Кузьмичев Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, alkuz02@mail.ru

Чухловин Алексей Борисович, д-р мед. наук., проф. кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, ул. Л. Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, alexei.chukh@mail.ru

Bogatikov Aleksandr S., Cand. Med. Sci., «North-West Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency», 4 Kultury Str., St Petersburg, 194291, Russia, abogatikov@mail.ru

Kuzmichev Alexander S., PhD, MD (Medicine), professor, Department of Hospital Surgery with a course of traumatology, «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» 2 ul. Litovskaya, St Petersburg, 194100, Russia, alkuz02@mail.ru

Chukhlovina Alexey B., PhD, MD (Medicine), professor, Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, 6–8 Tolstoy Str., St Petersburg, 197022, Russia, alexei.chukh@mail.ru