

# Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий

М.Л.Ханзадян<sup>✉</sup>, В.Е.Радзинский

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

**Цель** – изучить молекулярно-биологическую основу пролапса гениталий (ПГ), ее детерминацию носительством полиморфизмов генов ламинина, коллагена, эстрогенового рецептора и фактора роста эндотелия сосудов.

**Материалы и методы.** Обследованы 178 женщин в возрасте от 35 до 65 лет, 134 из них (с рецидивами ПГ после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища) рандомизированы по группам: 1-я группа (n=86) – пациентки с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), 11,7 балла в среднем; 2-я группа (n=48) – без признаков ДСТ; 3-ю группу, контрольную, составили здоровые женщины без признаков ПГ (n=44).

**Использованы:** морфологический метод исследования, иммуногистохимический – для оценки биоптатов тканей крестцово-маточных (КМС) и круглых связок (КС) матки, генотипирование методом полимеразной цепной реакции полиморфизмов LAMC1 3054 C>T, COL3A1 2092 (2209) G>A, ESR1 351 G>A [XbaI], VEGFA 634 G>C с выделением образцов ДНК из цельной крови.

**Результаты.** Морфологические особенности структурных компонентов КМС и КС матки реализовались в преобладании избыточного фибрирования соединительной ткани на фоне разобщенности и разрыхления коллагеновых волокон и дистрофии миоцитов. Выраженные диспластические изменения с утратой эластичности волокон вследствие повышенной фрагментации эластина, избыточного синтеза наименее прочного коллагена III типа в сравнении с I типом, периваскулярного отека прослеживались в группе с признаками ДСТ (у 65% женщин). Снижение прочности тканей при дисбалансе синтеза и деградации коллагенов у больных ПГ соотносилось с избыточной продукцией белка III типа – высокой (n=48) и умеренной – в КС матки. Здоровых женщин отличало превалирование коллагена I типа (5,5 и 4,2 балла соответственно) – в 1,5 раза больше в сравнении с показателями при тазовой десценции (3,2 и 2,7 балла соответственно). Повышенная деградация эластических волокон при ПГ определяла фрагментарность их распределения в связочном аппарате матки в сравнении с равномерным, вдоль коллагеновых волокон, во внеклеточном матриксе и фибробластах, стенках артериол КМС и КС матки у здоровых женщин. Определена генетическая детерминированность молекулярно-биологических особенностей структур соединительной ткани при ПГ, позволяющая прогнозировать риск развития заболевания на доклиническом этапе. Носительство «рисковых» аллелей генов COL3A1 2092 (2209) G>A (rs1800255) [45,8% против 29,5%] в присутствии проявлений ДСТ указывало на ассоциативность с ПГ. Частота аллели GC гена VEGFA при ПГ оказалась одинаково повышенной: в отсутствии признаков ДСТ – в 1,5 раза (59,3% против 36,4%,  $p=0,002$ ; отношение шансов ОШ=9,9; 95% доверительный интервал – ДИ 1,6–7,6), при наличии коллагенопатий – в 2 раза (35,4% против 15,9%,  $p=0,01$ ; ОШ=2,9; 95% ДИ 1,1–6,9) при сопоставимой встречаемости гетерозигот (36,9% в среднем). Отсутствие ассоциативных связей было установлено в отношении генов ламинина LAMC1 соединительной ткани (50% против 31,8%) и эстрогенового рецептора ESR1 351 G>A [XbaI] (43,4%). Представительниц с коллагенопатиями отличал высокий показатель носительства мутантного полиморфизма rs3918242 – вдвое в сравнении с контрольной группой (35,4% против 15,9%,  $p=0,01$ ; ОШ=2,9; 95% ДИ 1,1–6,9) при сопоставимой встречаемости гетерозигот (36,9% в среднем).

**Заключение.** Установлена детерминированность патобиохимических особенностей соединительной ткани – дисбаланса синтеза и деградации ее компонентов, формирования аномальной структуры волокон и выраженного дисморфогенеза полиморфизмами генов, контролирующих сохранность тканевой архитектуры связочного аппарата малого таза. Расширение возможностей прогнозирования ПГ наиболее вероятно при наличии признаков ДСТ, предопределяющих системность ее поражения и разнообразие симптоматики, с частым проявлением в виде несостоятельности тазового дна в присутствии «рисковых» полиморфизмов генов LAMC, COL3A1 и VEGFA. Определение генов предрасположенности к ПГ позволяет сформировать концепцию его патогенеза с выделением групп риска не только развития, но и рецидива заболевания после операции, выбором наиболее оптимального метода хирургической коррекции.

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, дисплазия соединительной ткани, коллаген, эластин, ламинин, фактор роста эндотелия сосудов, ген эстрогенового рецептора, экстрацеллюлярный матрикс, генетические полиморфизмы.

<sup>✉</sup>khmala@rambler.ru

**Для цитирования:** Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е. Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий. Гинекология. 2017; 19 (6): 38–42. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.6.38-42

## Genetic foundations of pathbiochemical peculiarities of connecting tissue of patients with prolaps of genitals

M.L.Khanzadyan<sup>✉</sup>, V.E.Radzinsky

Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

**Purpose:** to study the molecular biological basis of genital prolapse, its determination by the carrier of polymorphisms of laminin, collagen, estrogen receptor and vascular endothelial growth factor.

**Materials and methods:** 178 women aged 35–65 years were examined, 134 of them with relapses of prolapse genital (PG) after hysterectomy with vaginal access due to complete and incomplete prolapse of the uterus and vaginal walls were randomized into groups: 1 – with manifestations of undifferentiated connective dysplasia tissue (DST), 11.7 points on average (n=86); 2 – without signs of DST (n=48). The control group 3 consisted of healthy women without signs of PG (n=44). The morphological method of investigation along with the immunohistochemical method was used to evaluate the biopsy specimens of the uterosacral ligaments (USL) and round ligaments of the uterus (RLU), the genotyping by polymerase chain reaction of polymorphisms LAMC1 3054 C>T, COL3A1 2092 (2209) G>A, ESR1 351 G>A [XbaI], VEGFA 634 G>C with isolation of DNA samples from whole blood.

**Results:** morphological features of the structural components of the USL and RLU were realized in the predominance of excessive fibrosis of the connective tissue on the background of disunity and loosening of collagen fibers and myocyte dystrophy. Expressed dysplastic changes with loss of elasticity of fibers due to increased fragmentation of elastin, excessive synthesis of the least strong type III collagen in comparison with type I, perivascular edema were traced in the group with signs of DST (in 65% of women). The decrease in tissue strength in the imbalance of synthesis and degradation of collagens in patients with PG was correlated with the excess production of type III protein – high in USL and moderate – in RLU. Healthy women were distinguished by the prevalence of type I collagen (5.5 and 4.2 points respectively) – one and a half times more than in pelvic descent (3.2 and 2.7 points respectively). The increased degradation of elastic fibers in PG determined the fragmentarity of their distribution in the ligamentous apparatus of the uterus in comparison with the uniform one – along the collagen fibers, in the extracellular matrix and fibroblasts, the walls of the arterioles of the USL and RLU in healthy women. The genetic determinateness of molecular-biological features of connective tissue structures with PG is determined, which allows to predict the risk of the disease development at the preclinical stage. The carriage of "risky" alleles of the genes COL3A1 2092 (2209) G>A (rs1800255) (45.8% vs 29.5%) in the presence of DST manifestations indicated associativity with PG. The frequency of the allele GC of the VEGFA gene with PG was equally increased: in the absence of signs of DST – by one and a half times (59.3% vs 36.4%,  $p=0,002$ , OR=9.9, 95% CI 1.6–7.6), in the presence of collagenopathies – in two (35.4% versus 15.9%,  $p=0,01$ , OR=2.9, 95% CI 1.1–6.9) with a comparable occurrence of heterozygotes (36.9% on average). The absence of associative links was established for laminin LAMC1 (connective tissue) (50% versus 31.8%) and estrogen receptor ESR1 -351 G>A [XbaI] (43.4%). Representatives with collagenopathies distinguished the high carrier burden of the mutant polymorphism rs3918242 – twice as much compared to the control group (35.4% vs 15.9%,  $p=0,01$ , OR=2.9, 95% CI 1.1–6.9) with a comparable occurrence of heterozygotes (36.9% on average).

**The conclusion.** The determinism of pathobiochemical features of connective tissue is revealed – the imbalance of synthesis and degradation of its components, the formation of an abnormal structure of fibers and the expressed polymorphism of polymorphisms of genes that control the safety of tissue architectonics of the pelvic ligaments. Expansion of PG prediction capabilities is most likely in the presence of signs of DST predetermining the systemic nature of its lesion and variety of symptoms, with a particular manifestation in the form of pelvic floor insufficiency in the presence of "risky" polymorphisms of the genes LAMC, COL3A1 and VEGFA. Determination of genes predisposing to PG allows us to formulate the concept of its pathogenesis, with the identification of risk groups not only of development, but also the relapse of the disease after surgery, by choosing the most optimal method of surgical correction.

**Key words:** genital prolapse, connective tissue dysplasia, collagen, elastin, laminin, vascular endothelial growth factor, estrogen receptor gene, extracellular matrix, genetic polymorphisms.

✉ khmala@rambler.ru

**For citation:** Khanzadyan M.L., Radzinskii V.E. Genetic foundations of pathobiochemical peculiarities of connecting tissue of patients with prolaps of genitals. *Gynecology*. 2017; 19 (6): 38–42. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.6.38-42

Признание мультифакториальности пролапса гениталий (ПГ) и значимости в его генезе генетических факторов способствовало активному научному поиску генов-кандидатов предрасположенности к заболеванию, изучению их причастности к реализации изменений соединительнотканного и мышечного компонентов органов малого таза. Неоднородность представлений об особенностях архитектоники тканей тазового дна (ТД) при ПГ указывает на необходимость комплексного анализа с выявлением предикторов дестабилизации структур на молекулярно-клеточном уровне.

Интерес к изучению особенностей соединительной ткани (СТ) при ПГ появился с изложением теории ее дисплазии Т.И.Кадуриной (2009 г.) [1]. Несостоятельность СТ связывают с генетически детерминированным нарушением этапности фибрилlogenеза: синтеза, распада или морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ).

Изучение патобιοхимической концепции ПГ сводится к уточнению соотношения типов коллагенов, особенностей структуры коллагенового волокна и активности эластогенеза, однако поиск маркеров синтеза дефектного коллагена/эластина, их сниженного количества или повышенной деградации остается предметом научного поиска.

Цикл коллагенолиза – сборка и сохранность молекул определяется активностью коллагеназ, продуцируемых фибробластами, синовиальными и другими клетками, последующим разрушением коллагеновых волокон рядом протеиназ. Метаболизм коллагена управляется экспрессией генов, кодирующих ферменты биосинтеза проколлагеновых цепей. Функциональные характеристики тканевой обусловлены вариантом доминантного коллагена: I типа – основы связочного аппарата, IV – ВКМ, отличия которых обусловлены разновидностью цепей  $\alpha$ -1 тропоколлагена [a1 (I), a1 (II), a1 (III), a1 (IV)]. Изменение свойств опорных структур матки и тканей ТД связывают с дисбалансом типов коллагена в пользу «незрелого» варианта, способствующего ослаблению и перерастяжению СТ, длины и толщины волокон, снижению механической прочности [2]. Однако заключения об изменениях в метаболизме коллагена, его количественных и качественных характеристиках вариabельны. Отдельные сообщения указывают на отсутствие взаимосвязи между соотношениями типов коллагена в связках малого таза и вагинальной стенке, различном уровне их экспрессии при ПГ.

Генетические мутации, определяющие развитие наследственных коллагенопатий, реализуются на уровне дефектного синтеза либо деградации коллагеновых фибрилл и волокон, либо молекулярной основы коллагена.

Изучение генетических предикторов развития ПГ позволило опровергнуть ранее актуальные представления об индукции структурной разобщенности гладкомышечных пучков вращением коллагеновых волокон в слизистой влагалища, кардинальных и крестцово-маточных связках (КМС) рядом факторов: возрастом, паритетом, травматичными родами или избыточностью механической нагрузки.

Роль эластина как белка ВКМ, придающего тканям биомеханические свойства упругости, объясняет снижение его содержания в стенках влагалища и связках наряду с уменьшением ширины волокон [3]. Ряд исследований ориентируют на выявление начальных признаков деградации эластина как маркера доклинической симптоматики ПГ [4]. Отсутствие ясности об особенностях патофизиологии ПГ связывают с отличиями методик определения содержания коллагена и эластина, топологией забора биопсийного ма-

териала (ткани влагалища, ТД или связочного аппарата матки), методологией исследования, объемами выборки пациентов и молекулярным составом коллагенов.

Расширение представлений о причинах дестабилизации архитектоники структур ТД связывают с поиском «генов-кандидатов» ПГ, контролирующих аномальный метаболизм белков ВКМ СТ. Исследования последних лет позволили установить генетическую детерминацию патобιοхимии ТД, сопряженность степени деструкции СТ и тяжести диспластического процесса [5, 6]. Реализацию генетической предрасположенности к заболеванию связывают с аутосомно-доминантным наследованием, носительством определенных аллелей, определяющих фенотипическую вариabельность заболевания с гетерогенностью признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в том числе с точечными проявлениями на органном уровне.

Молекулярно-генетические исследования указывают на взаимосвязь нарушения содержания коллагена III типа при ПГ полиморфизмом гена COL3A1, который дислоцирован на хромосоме 2q24.3-q31 и кодирует  $\alpha$ 1-белковую цепь белка, состоит из 52 экзонов [4]. Экзон 31 подвергается воздействию полиморфизма в одном нуклеотиде, в котором замена аденина на гуанин превращает аланин в треонин в позиции 570 аминокислотной последовательности COL3A1 [6].

Имеется ряд работ об ассоциации полиморфизмов гена COL3A1, кодирующего коллаген III типа, с развитием ПГ: экзона 30 и 32 с развитием ДСТ органов малого таза в выборке тайваньских женщин, 31 – в корейской популяции при наличии факторов риска – старения, вагинальных родов и гипоестрогении [7, 8]. Исследование отечественных ученых показало ассоциацию с риском развития ПГ полиморфизмов rs1800012 гена COL1A1, генотипом rs1800255-A/A гена COL3A1 и полиморфизмом rs2228480 ESR1, отметив необходимость дальнейших исследований для обобщения патогенеза [9].

Ламинин наряду с коллагеном как структурный гликопротеид базальных мембран и ВКМ ответственен за прочность и эластичность СТ путем формирования мостиков между коллагеном IV типа, фибронектином и гепарансульфатпротеогликаном, осуществляет контроль биологических процессов – адгезии, дифференцировки, миграции, сигнализации и метастазирования [10].

Изоформы ламинина состоят из трех неодинаковых ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) цепей. Представлена взаимосвязь полиморфизма rs10911193-T гена LAMC1 с риском раннего развития семейных форм ПГ у 22% молодых женщин с отягощенной наследственностью в трех поколениях (при частоте в популяции – 4,9%) [11]. Другие авторы опровергают наличие ассоциации SNP rs10911193 гена LAMC1 с развитием ПГ, после расчетов аддитивной и доминантной моделей, несмотря на тенденцию большей встречаемости отдельных SNPs rs1413390, rs20563 и rs20558. Подобные противоречия объясняют целесообразность дальнейшего изучения роли гена LAMC1 (-2204 C>T)-кандидата в патофизиологии ПГ [12].

Дефицит эстрогенов и сопряженное с ним старение урогенитального тракта сопровождается тканевой дезорганизацией – с учетом модуляции генами рецепторов гормонов синтеза коллагена, неоангиогенеза, эндотелиального роста и их опосредованного влияния на развитие воспалительных реакций. Сообщается о низкой экспрессии ER $\beta$  в КМС, пубоцервикальной фасции и периуретрально женщин с ПГ в постменопаузе при встречаемости полиморфных вариантов rs2228480 генов ESR1 и рисковом гаплотипе ESR2

[13]. Данные о значительном влиянии эстрогенов на метаболизм коллагена в тазовой фасции (повышения синтеза на фоне активной васкуляризации тканей) диссонируют с невозможностью его прироста на фоне эстрогенотерапии.

Проангиогенные свойства фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) обеспечивают миграцию фибробластов к месту повреждения и активацию пролиферации совокупно с фиброгенными цитокинами. Снижение продукции фактора роста при ПГ сопряжено с нарушением стабильности локального ангиогенеза: от активации эндотелиоцитов до ремоделирования сосудов с формированием полноценной структуры сосудистой стенки [14].

Данные о взаимосвязи гомозиготного варианта 936CC гена VEGF с развитием локальной ишемии при различных заболеваниях обосновывают значимость исследования взаимосвязи нарушений ангиогенеза с развитием ПГ.

Неоднозначность выводов о генах-кандидатах и кодируемых ими регуляторных ферментов в генезе ПГ обусловлена разнородностью изучаемых популяций – ввиду отсутствия рандомизации по этнической принадлежности в зарубежных исследованиях. Фрагментарность и контраверсионность данных о механизмах пато- и морфогенеза тазовой десценции, с выделением молекулярно-генетических предикторов заболевания обосновывает перспективность научного поиска с целью прогнозирования рисков развития заболевания и рецидивов после хирургической коррекции несостоятельности ТД.

Цель исследования: изучить молекулярно-биологическую основу ПГ, ее детерминацию носительством полиморфизмов генов ламинина, коллагена, эстрогенового рецептора и фактора роста эндотелия сосудов.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН (заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, профессор В.Е.Радзинский) в гинекологическом отделении ГКБ №64. В исследование включены 178 женщин с ПГ в возрасте от 35 до 65 лет из них 134 пациентки – с рецидивами после хирургической коррекции (гистерэктомии влагалищным доступом) в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища.

Рандомизация по группам базировалась на наличии у пациенток признаков недифференцированной ДСТ: 1-я группа (n=86) – с таковыми (малые и большие признаки – 1 и 2 балла соответственно; суммарная градация – до 9 баллов и 10–16 соответственно); 2-я группа (n=48) – без признаков ДСТ. Контрольную, 3-ю группу (n=44), составили здоровые женщины в возрасте от 35 до 52 лет (у 15 женщин выполнена гистерэктомия абдоминальным доступом по поводу гиперпластических процессов матки – миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия).

Критерии включения: наличие несостоятельности ТД, признаков недифференцированной ДСТ по критериям Т.И.Кадуриной (2009 г.) для соответствующей группы [1].

Критерии исключения: злокачественные и аутоиммунные заболевания.

Степень выраженности ПГ оценивали по классификации POP-Q (pelvic organ prolapse quantification), предложенной Международным обществом по удержанию мочи (ICS, 1996). Все женщины основной и контрольной группы имели сопоставимое количество родов в анамнезе. После изучения анамнеза жизни и перенесенных соматических заболеваний (особенно проявлений ДСТ) констатировали: в 1-й группе – наличие по одному и двум малым признакам коллагенопатий (n=39): 45,0% за счет вегетососудистых дисфункций, астенического типа телосложения, легкого образования гематом при незначительных ударах, плоскостопии, миопии, склонности к мышечной астении (по данным кистевой манометрии). Большие признаки ДСТ (n=47) включали наличие патологий скелета, грыж переднебрюшной стенки (паховые и пупочные), аллергических реакций, заболеваний бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, варикозной болезни, пролапса митрального клапана. Суммарная балльная оценка составила 11,7 балла в среднем.

В контрольной группе пролапс митрального клапана обнаружили у 4 женщин, у 2 – варикозное расширение вен.

Выполнен анализ полиморфизмов генов LAMC1 3054 C>T, COL3A1 2092 (2209) G>A, ESR1 351 G>A [XbaI], VEGFA 634 G>C. Генотипы определяли методом полимеразной цепной реакции с анализом кривых плавления модифицированным методом «примыкающих проб» с помощью коммерческих тест-систем (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). ДНК выделяли из образцов периферической крови с этилендиаминтетраацетатом в качестве антикоагулянта с помощью комплекта реагентов «Проба-ГС-генетика». Температуру плавления олигонуклеотидных проб определяли с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программного обеспечения SPSS 13 for Windows. Для определения статистической значимости различий частот генотипов в группах больных применяли критерий  $\chi^2$ . Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. При статистическом анализе результатов рассчитывали частоту встречаемости генотипов, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборки рассчитывалась вероятность ошибки  $p$  (значимость при  $p < 0,05$ ) с учетом введения поправки Бонферрони.

## Результаты исследования

Морфологические особенности структурных компонентов КМС и крутых связок (КС) матки реализовались в преобладании избыточного фиброзирования СТ на фоне разобщенности и разрыхления коллагеновых волокон и дистрофии миоцитов. Выраженные диспластические изменения с утратой эластичности волокон вследствие повышенной фрагментации эластина, избыточного синтеза наименее прочного коллагена III типа в сравнении с I типом, периваскулярного отека прослеживались в группе с признаками ДСТ (у 65% женщин). Снижение прочности тканей при дисбалансе синтеза и деградации коллагенов у больных ПГ соотносилось с избыточной продукцией белка III типа – высокой в КМС и умеренной – в КС матки. Здоровых женщин отличало превалирование коллагена I типа (5,5 и 4,2 балла соответственно) – в 1,5 раза больше в сравнении с показателями при тазовой десценции (3,2 и 2,7 балла соответственно). Повышенная деградация эластических волокон при ПГ определяла фрагментарность их распределения в связочном аппарате матки в сравнении с равномерным, вдоль коллагеновых волокон, во ВКМ и фибробластах, стенках артериол КМС и КС матки у здоровых женщин.

Данные распределения частот генотипов ламинина, коллагена, фактора роста эндотелия сосудов и эстрогенового рецептора представлены в таблице.

Показатель встречаемости в выборке с ПГ аллеля СТ гена ламинина LAMC1 оказался более высоким при констатации проявлений ДСТ – практически в 1,5 раза (50% против 31,8%), однако в пересчете на поправку Бонферрони статистически значимых различий между группами выявлено не было, как и в отношении распределения мутантных гомозигот (в среднем 19,5%).

Среди представительниц с признаками коллагенопатий наличие полиморфизма гена COL3A1 2092 (2209) G>A (rs1800255) оказалось статистически значимо повышенным (45,8% против 29,5%) в отличие от группы без стигм ДСТ, несмотря на сопоставимость значений (40,7% против 29,5%). Частота «протективного» аллеля GG в группе с ДСТ оказалась меньшей, с более разительным в сравнении с контролем показателем – более чем в 2 раза (27,1% против 63,6%).

В отношении полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 -351 G>A [XbaI] в группах с десценцией ТД была выявлена следующая тенденция: при несколько повышенном его показателе (43,4%) статистически значимых различий со здоровыми женщинами не наблюдалось.

Частота аллеля GC гена VEGFA в отсутствие признаков ДСТ в группе с ПГ оказалась статистически значимо выше, чем в контроле – практически в 1,5 раза (59,3% против

MISCELLANEOUS

Частота полиморфизмов генов ламинина, коллагена, фактора роста эндотелия сосудов и эстрогенового рецептора										
№	Группа		Контроль	P	ПГ	P	Доминантная, p<0,0167	Рецессивная	Аддитивная	
С ДСТ	LAMC1 3054 C>T	CC	абс.	22	0,05	14	0,9	0,04	0,7	0,13
			%	50,0		29,2				
		CT	абс.	14		24		2,4	1,2	2,1
			%	31,8		50,0				
		TT	абс.	8		10		1,03–5,7	0,4–3,3	0,9–5,0
			%	18,2		20,8				
Без ДСТ	LAMC1 3054 C>T	CC	абс.	22		40		0,41	0,7	0,9
			%	50,0		46,5				
		CT	абс.	14	0,05	35	0,5	1,5	1,1	1,5
			%	31,8		40,7				
		TT	абс.	8		11		0,56–4,1	0,56–2,4	0,56–4,1
			%	18,2		12,8				
С ДСТ	COL3A1 2092 (2209) G>A	GG	абс.	28	0,4	13	0,6	<b>0,0004</b>	<b>0,01</b>	<b>0,0002</b>
			%	63,6		27,1				
		GA	абс.	13		22		5,1	5,1	4,7
			%	29,5		45,8				
		AA	абс.	3		13		1,3–19,3	1,3–19,3	1,9–11,4
			%	6,8		27,1				
Без ДСТ	COL3A1 2092 (2209) G>A	GG	абс.	28	0,4	42	0,7	0,1	0,5	0,13
			%	63,6		48,8				
		GA	абс.	13		35		2,6	0,5	2,3
			%	29,5		40,7				
		AA	абс.	3		9		0,9–3,9	0,4–6,2	0,7–3,6
			%	6,8		10,5				
С ДСТ	ESR1 351 G>A [Xbal]	GG	абс.	21	0,07	16		1,16	0,58	0,23
			%	47,7		33,3				
		GA	абс.	15		21		1,8	1,34	1,5
			%	34,1		43,8				
		AA	абс.	8		11		0,8–4,2	0,5–3,7	0,3–2,1
			%	18,2		22,9				
Без ДСТ	ESR1 351 G>A [Xbal]	GG	абс.	21	0,09	36	0,5	0,5	0,65	0,8
			%	47,7		41,9				
		GA	абс.	15		37		1,3	1,2	1,46
			%	34,1		43,0				
		AA	абс.	8		13		0,6–2,6	0,5–3,3	0,7–3,1
			%	18,2		15,1				
С ДСТ	VEGFA 63 4 G>C	GG	абс.	21	0,21	13	0,09	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>	<b>0,01</b>
			%	47,7		27,1				
		GC	абс.	16		18		2,5	2,9	2,9
			%	36,4		37,5				
		CC	абс.	7		17		1,0–5,9	1,1–7,9	1,1–7,9
			%	15,9		35,4				
Без ДСТ	VEGFA 63 4 G>C	GG	абс.	21	0,2	18	0,8	<b>0,002</b>	0,6	<b>0,02</b>
			%	47,7		20,9				
		GC	абс.	16		51		9,9	0,3	5,8
			%	36,4		59,3				
		CC	абс.	7		17		1,6–7,6	0,5–3,4	1,2–5,4
			%	15,9		19,8				

36,4%,  $p=0,002$ ; ОШ=9,9; 95% ДИ 1,6–7,6). Представительниц с коллагенопатиями отличал высокий показатель носительства мутантного полиморфизма rs3918242 – вдвое в сравнении с контрольной группой (35,4% против 15,9%,  $p=0,01$ ; ОШ=2,9; 95% ДИ 1,1–6,9) при сопоставимой встречаемости гетерозигот (36,9% в среднем).

### Обсуждение

Выявленные морфологические особенности связочного аппарата ТД у женщин с ПГ независимо от приобретенных факторов риска (дезорганизация СТ, аномальный метаболизм белков экстрацеллюлярного матрикса и дистрофия гладкомышечных клеток) выступают молекулярно-биохимическими факторами риска.

мической основой ПГ. Подобные наблюдения согласуются с данными авторов о гиперэкспрессии м-РНК коллагена III типа в тканях передней стенки влагалища женщин с ПГ [15].

Снижение количества и фрагментация эластических волокон способствуют ослаблению эластического каркаса, обуславливают чрезмерную растяжимость КС и КМС, ухудшение микроциркуляции и развитие ишемии, совокупность признаков нарушения ремоделирования ВМК. Разрыхление СТ наряду с уменьшением ее эластичности и прочности сопровождалась деградацией волокон и повышенным распадом коллагена.

Преобладание коллагена III эмбрионального типа над I в КМС и КС матки у женщин с ПГ, подтверждаемое другими авторами при исследовании тканей ТД, влагалища, стрессовом недержании мочи следует рассматривать как частное проявление системности изменений СТ.

Сообщения об ультраструктурных повреждениях – нарушении формирования коллагеновых фибрилл, изменении их диаметра, вследствие атипичной пространственной структуры коллагена III типа.

Данные о генетической детерминированности аномальной экспрессии коллагена III типа диссонировали с утверждениями о роли возраста, паритета и/или менопаузального статуса как предикторов несостоятельности ТД. Детерминацию развития ПГ вследствие нарушения соотношения типов коллагена с преобладанием в структуре СТ наименее прочного легко растворимого III типа связывают с уменьшением поперечных связей в фибриллах, изменением обмена веществ в ультраструктуре коллагена и диаметра волокон в сравнении с контролем [1].

Взаимосвязь полиморфизма COL3A1 rs1800255 генотипа AA с риском развития ПГ у женщин пожилого возраста подтверждена другими исследователями наряду с встречаемостью генетических дефектов синтеза коллагена при проявлениях ДСТ – синдрома Элерса–Данлоса, пролапса митрального клапана, аневризмы аорты и артерий [16]. Выявленные нами корреляции между наличием ПГ и коллаген-ассоциированными дисфункциями – варикозным расширением вен и гипермобильностью суставов убеждают в этиологической общности заболеваний с мультилоплогическими проявлениями ДСТ [17].

Сочетание маточной десценции с морфологическими признаками недифференцированной ДСТ в КМС и КС матки соответствовало наблюдениям А.Г.Яцук (2008 г.) о дезорганизации СТ при постгистерэктомическом ПГ [18].

Тенденция к большей частоте аллеля СТ гена ламинина LAMC1 у женщин с ПГ и проявлениями коллагенопатий не противоречила заключениям о взаимосвязи полиморфизма 3054 C>T с риском развития заболевания и стрессового недержания мочи [8], подтверждение которой, вероятно, требует большей численности выборки.

Исследование не выявило корреляции полиморфизма гена  $\alpha$ -эстрогенового рецептора с развитием ПГ несмотря на молекулярно-биохимические изменения структур ТД и урогенитального тракта на фоне эстрогендефицитных состояний. Превалирование в выборке женщин с ПГ «рисковых» полиморфизмов гена коллагена согласуется с утверждениями о влиянии эстрогенов на процессы ремоделирования СТ, его метаболизм и формирование межклеточного матрикса в структурах связочного аппарата ТД [19].

Взаимосвязь полиморфизма rs3918242 CC гена VEGF с развитием ПГ базируется на снижении экспрессии фактора роста, обладающего ангиогенными и провоспалительными свойствами. Развитие относительной ишемии тканей способствует дезорганизации СТ при ее дисплазии: локальной деградации базальных мембран, процессов пролиферации и миграции эндотелиальных клеток к ангиогенным факторам созревания капиллярных каналов. Установлено, что предрасположенность к развитию ПГ реализуется в присутствии мутантных полиморфизмов генов ламинина, кол-

лагена III типа и VEGF, взаимодействие которых определяет деградацию СТ за счет снижения экспрессии факторов ангиогенеза (VEGF) и белков СТ (коллагена III типа и ламинина), их аномальной структуры и нарушения синтеза коллагеновых и эластических волокон.

## Заключение

Срыв гомеостаза при ПГ на органно-тканевом уровне обусловлен молекулярно-биологическими особенностями ремоделирования с деформацией волокнистых структур и основного вещества СТ ТД, диспропорцией синтеза коллагенов I и III типов, сниженной экспрессией эластина при высокой фрагментации.

Патогенетическая значимость дисбаланса процессов синтеза и деградации компонентов СТ в генезе ПГ указывает на необходимость выявления предикторов развития и рецидивов заболевания после хирургической коррекции с целью выбора оптимальных технологий лечения. Расширение возможностей прогнозирования ПГ наиболее вероятно при выявлении признаков ДСТ, предопределяющих системность поражения и разнообразие симптоматики, с несостоятельностью ТД как частным проявлением деградации соединительнотканых компонентов ТД в присутствии «рисковых» полиморфизмов генов коллагена, ламинина, фактора роста эндотелия сосудов и эстрогенового рецептора.

## Литература/References

1. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб: ЭЛБИ, 2009. / Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Spb: ELBI, 2009. [in Russian]
2. Karam JA, Vazquez DV, Lin VK, Zimmern PE. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. *BJU Int* 2007; 100 (2): 346–50.
3. Chen B, Yeh J. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse. *J Urol* 2011; 186 (5): 1768–72.
4. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (2): 199.e1–199.e24.
5. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T et al. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211 (4): 326–35.
6. Chen HY, Chung YW, Lin WY et al. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103 (1): 55–8.
7. Akulenko LV, Kasyan GR, Kozlova YO et al. Female pelvic floor dysfunction from the perspectives of genetic studies. *Urologia* 2017; 1: 76–81.
8. Chen C, Hill LD, Schubert CM et al. Is laminin gamma-1 a candidate gene for advanced pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (5): 505.e1–5.
9. Nikolova G, Lee H, Berkovitz S et al. Sequence variant in the laminin gamma1 (LAMC1) gene associated with familial pelvic organ prolapse. *Hum Genet* 2007; 120 (6): 847–56.
10. Wu JM, Visco AG, Grass EA et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic polymorphisms and the risk for advanced pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (3): 587–93.
11. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F et al. Estradiol and inflammatory markers in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 518–22.
12. Abn GO, Brown JM. Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: role of bone marrow-derived myelomonocytic cells. *Cancer Cell* 2008; 13: 193–205.
13. Connell KA, Guess MK, Chen H et al. HOXA11 is critical for development and maintenance of uterosacral ligaments and deficient in pelvic prolapse. *J Clin Invest* 2008; 118 (3): 1050–5.
14. Lim VF, Kboo JK, Wong V, Moore KH. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: the role of collagen defects. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54 (3): 198–205.
15. Yucel N, Usta A, Guzin K et al. Immunohistochemical analysis of connective tissue in patients with pelvic organ prolapse. *J Mol Histol* 2013; 44 (1): 97–102.
16. Chou HT, Hung JS, Chen YT et al. Association between COL3A1 collagen gene exon 31 polymorphism and risk of floppy mitral valve/mitral valve prolapse. *Int J Cardiol* 2004; 95: 299–305.
17. Lammers K, Lince SL, Spatz MA et al. Pelvic organ prolapse and collagen-associated disorders. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 313–9.
18. Яцук А.Г. Медико-генетическое прогнозирование десценции тазового дна у женщин Уральского региона. *Казанский мед. журн.* 2008; 89 (2): 169–173. / Yasbcbuk AG. Medico-genetic forecasting of a descention of a pelvic bottom at women of the Ural region. *Kazan medical magazine.* 2008; 89 (2): 169–173. [in Russian]
19. Chen HY, Wan L, Chung YW et al. Estrogen receptor beta gene haplotype is associated with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 105–9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ханзадян Марина Лаерговна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины фа-та повышения квалификации медицинских работников ФGAOY BO PУДH. E-mail: khmala@rambler.ru

**Радзинский Виктор Евсеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФGAOY BO PУДH.

E-mail: radzinsky@mail.ru