

Молекулярно-генетические предикторы развития пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста

А.В. Юминова[✉], А.А. Михельсон, Ю.А. Семенов, М.В. Лазукина, Т.Б. Третьякова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Пролапс тазовых органов (ПТО) – патология, существенно влияющая на здоровье и социальную жизнь женщин репродуктивного возраста. По данным исследований 25–30% женщин во всем мире испытывают симптомы, ассоциированные с ПТО. У многих из них нет акушерских или соматических факторов риска, однако определяется опущение органов малого таза. Это указывает на реализацию генетической предрасположенности в формировании ПТО у женщин молодого возраста.

Цель. Выявить молекулярно-генетические предикторы развития ПТО у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование, в которое включены 119 женщин репродуктивного возраста. В первую группу (n=89) отнесены пациентки с ПТО, во вторую, контрольную (n=30) – женщины без ПТО. Всем пациенткам проведено типирование полиморфизма генов, кодирующих белки, участвующих в формировании соединительной ткани (*COL1A1*:1997 C>A [rs1107946], *COL1A1*:1546 G>T [rs1800012]), генов рецепторов к эстрогену (*ESR1*:397 T>C [rs2234693], *ESR1*:351 A>G [rs9340799]). Статистическая обработка проведена с использованием программ Microsoft Excel (версия 16.53, 2021 г.), SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA), StatTech v. 4.8.3 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты. Предиктором развития ПТО у пациенток репродуктивного возраста считается полиморфизм генов *ESR1*:351-GG и *COL1A1*:1546-GT+TT, в то время как генотипы AG и AA в гене *ESR1*:351 и GG в *COL1A1*:1546 обладают протективной ролью в отношении риска развития ПТО.

Заключение. Нарушения экспрессии или полиморфизм генов соединительной ткани и рецепторов эстрогенов могут приводить к ослаблению поддерживающих структур и развитию генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста. Необходимо продолжить исследования, направленные на изучение генетических аспектов ПТО для глубокого понимания механизмов развития этой патологии и создания персонализированной тактики лечения пациенток.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, репродуктивный возраст, молекулярно-генетическое исследование, молекулярно-генетические предикторы, гены коллагена, гены рецепторов эстрогена

Для цитирования: Юминова А.В., Михельсон А.А., Семенов Ю.А., Лазукина М.В., Третьякова Т.Б. Молекулярно-генетические предикторы развития пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста. Consilium Medicum. 2025;27(7):403–408.

DOI: 10.26442/20751753.2025.7.203334

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Molecular genetic predictors of pelvic organ prolapse in women of reproductive age

Alisa V. Iuminova[✉], Anna A. Mikhelson, Yuri A. Semenov, Mariia V. Lazukina, Tatyana B. Tretyakova

Ural Research Institute for Maternal and Child Health, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Background. Pelvic organ prolapse (POP) is a pathology that significantly affects the health and social life of women of reproductive age. According to research, 25–30% of women worldwide experience symptoms associated with POP. Many of them do not have obstetric or somatic risk factors, but POP is detected. This indicates the realization of a genetic predisposition in the formation of mental health in young women.

Aim. To identify molecular genetic predictors of POP in patients of reproductive age.

Materials and methods. A comparative study was conducted, which included 119 women of reproductive age. The first group (n=89) included patients with PT, the second group (n=30), the "control" group, – women without POP. All patients underwent polymorphism typing of genes encoding proteins involved in the formation of connective tissue (*COL1A1*:1997 C>A [rs1107946], *COL1A1*:1546 G>T [rs1800012]), estrogen receptor genes (*ESR1*:397 T>C [rs2234693], *ESR1*:351 A>G [rs9340799]). Statistical processing was performed using Microsoft Excel (version 16.53, 2021), SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA), StatTech v. 4.8.3 (Stattech LLC, Russia).

Results. The polymorphism of the genes *ESR1*:351-GG and *COL1A1*:1546-GT+TT is a predictor of the development of POP in patients of reproductive age. While the AG and AA genotypes in the *ESR1*:351 and GG genes in *COL1A1*:1546 have a protective role in relation to the risk of developing PT.

Conclusions. Disorders in the expression or polymorphism of connective tissue genes and estrogen receptors can lead to a weakening of supportive structures and the development of genital prolapse in women of reproductive age. It is necessary to continue research aimed at studying the genetic aspects of PT for a deep understanding of the mechanisms of development of this pathology and the creation of personalized treatment tactics for patients.

Keywords: pelvic organ prolapse, reproductive age, molecular genetic study, molecular genetic predictors, collagen genes, estrogen receptor genes

For citation: Iuminova AV, Mikhelson AA, Semenov YuA, Lazukina MV, Tretyakova TB. Molecular genetic predictors of pelvic organ prolapse in women of reproductive age. Consilium Medicum. 2025;27(7):403–408. DOI: 10.26442/20751753.2025.7.203334

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Юминова Алиса Владимировна** – аспирант отд-ния сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: alisa_yuminova@mail.ru

Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, доц., рук. отд-ния сохранения репродуктивной функции, зав. отд-нием гинекологии ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»

[✉] **Alisa V. Iuminova** – Graduate Student, Ural Research Institute for Maternal and Child Health. E-mail: alisa_yuminova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6496-5675

Anna A. Mikhelson – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural Research Institute for Maternal and Child Health. ORCID: 0000-0003-1709-6187

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) – патология, существенно влияющая на здоровье и социальную жизнь женщины любой возрастной группы. Однако больше всего это заболевание отражается на пациентках репродуктивного возраста. По данным современных исследований порядка 25–30% женщин во всем мире испытывают симптомы, ассоциированные с ПТО [1]. Для выделения группы риска развития данной патологии необходимо определить предикторы генитального пролапса. Эти факторы можно условно разделить на модифицируемые, немодифицируемые и предрасполагающие. В зависимости от этиологии выделяют 3 группы: акушерские причины, соматические заболевания и генетическую предрасположенность [1]. К акушерским аспектам относят большое количество родов, роды крупным плодом, эпизио-, перинеотомию и разрывы промежности, длительное течение 2-го периода родов, повреждение *m. puborectalis* и некоторые другие факторы [2, 3]. К соматическим патологиям, провоцирующим развитие ПТО, относят ожирение, болезни органов дыхания, ассоциированные с хроническим кашлем, заболевания желудочно-кишечного тракта с преобладанием запоров и пр. [3].

Многие в популяции имеют указанные факторы риска, но это не приводит к развитию ПТО, в то время как некоторые пациентки с генитальным пролапсом не имеют отягощенного акушерского или соматического анамнеза. Так, опущение тазовых органов описано у нерожавших женщин. Все это указывает на реализацию главного фактора – генетической предрасположенности. В настоящее время продолжается поиск полиморфизма генов, ассоциированных с ПТО.

Проведенные ранее исследования можно разделить на полногеномные исследования ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) и изучение специфических полиморфизмов генов.

Полногеномные ассоциативные исследования – масштабный анализ однонуклеотидного полиморфизма и других структурных вариаций генома, позволяющих выявить значимые ассоциации между генетическим полиморфизмом и заболеваниями [4].

Исследование, проведенное в Исландии и Соединенном Королевстве (2020 г.) среди 15 010 пациенток с ПТО и 340 734 женщин контрольной группы, позволило выявить следующие ассоциации. Наиболее значимая находится в интроне 1 гена *WNT4* – *rs3820282-T*. Ген *WNT4* участвует в кодировании сигнальных белков, направленных на развитие половых органов. Этот вариант гена также связан с воздействием эстрогена, развитием таких патологий, как миома матки и эндометриоз. Исследователи получили данные о патологических вариантах генов, которые расположены в *FBN3*. Этот ген кодирует фибулин-3. Фибулины – компоненты микрофибрилл – строительных блоков эластических волокон, которые образуются в фибробластах и обеспечивают эластичность тканей. *Rs7682992-T*, расположенный в гене *FAT4*, ассоциирован не только с развитием ПТО, но и со стрессовым недержанием мочи [5]. Группа авторов делает вывод об изменениях, происходящих в генетическом материале, кодирующем эстроген и метаболизм соединительной ткани, что может быть одной из главных причин развития ПТО.

С. Сох и соавт. в 2021 г. отметили однонуклеотидные полиморфизмы *rs12325192*, *rs9306894*, *rs1920568* и *rs1247943*, расположенные в генах *SALL1*, *GDF7*, *TBX5* и *TBX5* [6].

В настоящее время можно сделать вывод о том, что большинство проводимых исследований направлено на выявление отдельного полиморфизма генов.

Так, в работе, проводимой группой авторов под руководством М.Р. Оразова (2021 г.), изучалось влияние полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ (*MMP9*, *MMP12*), α -актина (*ACTN3*, компонента мышечных волокон), супероксиддисмутазы и каталазы (*SOD2* и *CAT*, антиоксидантных ферментов) на развитие ПТО. Исследователям не удалось выявить четкую взаимосвязь между полиморфизмом генов и ПТО. Однако получены данные о том, что рецессивный вариант полиморфизма гена *MMP9* способствует более тяжелому клиническому течению пролапса. Рецессивный аллель *G* в гене *MMP12* и носительство рецессивного аллеля *A* гена *CAT* обладают протективной ролью по отношению к развитию генитального пролапса [7].

В исследованиях, проведенных среди женщин европейской популяции, отмечены ключевые генетические находки, ассоциированные с риском развития ПТО. Так, по большей части это полиморфизм генов, связанных с коллагеном [8–9], рецепторами эстрогена [9], фибулина 5 [3, 10].

Ген *COL1A1* расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q21.31-q22.05), имеет размер 18 тыс. пар нуклеотидов, кодирует наиболее распространенный белок межклеточного вещества соединительной ткани – коллаген I типа [8]. Этот ген кодирует α -цепь коллагена I типа, которая в сочетании с двумя другими α -цепями образует тройную спиральную структуру коллагеновых волокон, необходимую для прочности и целостности соединительной ткани [11]. *COL1A1* регулируется на нескольких уровнях, включая эпигенетические, транскрипционные, посттранскрипционные и посттрансляционные стадии. К ключевым регуляторам относятся ДНК-метилтрансферазы, трансформирующий фактор роста β , терминальный [нуклеотидилтрансфераза-5A (*TENT5A*)] и костный морфогенетический белок 1 (*BMP1*). Белок взаимодействует с клеточными рецепторами, такими как интегрины и дискоидин-доменные рецепторы (*DDR*), но полная регуляторная сеть гена коллагена I типа до сих пор не до конца понята [11].

Ген *ESR1* состоит из 8 экзонов и имеет хромосомное расположение 6q25.1. *ESR1* кодирует белки α -рецептора эстрогена (*ESR α*), который служит местом связывания с эстрадиолом. *ESR α* – ядерный рецептор гормонов, который играет ключевую роль в опосредовании действия эстрогенов у человека. Так, α -рецептор эстрогена участвует в различных физиологических процессах, включая регуляцию метаболизма, функций митохондрий и поддержание репарации соединительной ткани [12, 13]. Рассматривая механизм действия этого рецептора, необходимо отметить его роль в регуляции транскрипции метаболических генов, аутофагии и обновлении митохондрий. Так, *ESR α* действует как регулятор транскрипции, связываясь со специфическими элементами ответа в промоторах метаболических генов, таких как среднепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа, влияя на митохондриальное β -окисление и энергетический баланс. Следует отметить, что α -рецептор преобладает в

Семенов Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, дир. ФГБУ «Уральский НИИ ОММ», засл. врач РФ

Лазукина Мария Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»

Третьякова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»

Yurii A. Semenov – D. Sci. (Med.), Ural Research Institute for Maternal and Child Health. ORCID: 0000-0002-3268-7981

Mariia V. Lazukina – Cand. Sci. (Med.), Ural Research Institute for Maternal and Child Health. ORCID: 0000-0002-0525-0856

Tatyana B. Tretyakova – Cand. Sci. (Med.), Ural Research Institute for Maternal and Child Health. ORCID: 0000-0002-5715-7514

Таблица 1. Структура ПТО у пациенток основной группы

Формы ПТО	Пациентки основной группы, абс. (%)	95% ДИ
Ректоцеле	59 (68,6)	57,7–78,2
Цистоцеле	44 (51,2)	40,1–62,1
Апикальный пролапс	26 (30,2)	20,8–41,1
Уретроцеле	10 (11,6)	5,7–20,3
Сочетанная форма ПТО	52 (58,4)	47,5–68,8
Сочетание апикального пролапса с другими формами	20 (23,3)	14,8–33,6

тканях с высокой метаболической активностью [12, 13]. Описаны его эффекты в слизистой оболочке кишечника по регуляции аутофагии, поддержанию микробного гомеостаза и защиты от воспаления [13]. Учитывая многофакторный характер ПТО, генетическая предрасположенность к нему может быть обусловлена сравнительно небольшим числом «кандидатных» генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, что делает данную патологию интересной для выявления отдельных генетических детерминант риска ее формирования.

Цель исследования – выявить молекулярно-генетические предикторы развития ПТО у женщин репродуктивного возраста.

Проведено проспективное сравнительное исследование, включившее 119 женщин репродуктивного возраста, на базе гинекологического отделения ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». В первую группу (основную) включены 89 пациенток с ПТО, во вторую группу (контрольную) – 30 женщин без симптомов ПТО. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет, ПТО II–III стадии по классификации POP-Q (основная группа), добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: возраст менее 18 и более 45 лет, подтвержденные генетические патологии, острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания, обострения хронических заболеваний, ПТО I и IV стадий по POP-Q. Критерий исключения – отказ пациентки от продолжения исследования на любом из этапов.

Материалы и методы

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории генетики ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». Всем пациенткам проведено типирование полиморфизма генов, кодирующих белки, участвующие в формировании соединительной ткани (*COL1A1*:1997 C>A [rs1107946], *COL1A1*:1546 G>T [rs1800012]), генов рецепторов к эстрогену (*ESR1*:397 T>C [rs2234693], *ESR1*:351 A>G [rs9340799]). ДНК выделяли с использованием реагентов «Проба-

Рapid-Генетика» («НПО ДНК-Технология») из 0,5 мл венозной крови, взятой в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве антикоагулянта. Для оценки количества выделенной геномной ДНК использовали набор реагентов «КВМ» контроля взятия материала для метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [НПО «ДНК-Технология», Россия]. В исследование брали не менее 1,0 нг геномной ДНК на реакцию. Генотипирование образцов по аллельным вариантам исследуемых генов проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени со снятием кривых плавления продуктов амплификации с использованием комплекта реагентов Н 944 (16) «НПО ДНК-Технология»). Анализ результатов ПЦР проводили в автоматическом режиме программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96 (НПО «ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка проведена с использованием программ Microsoft Excel (версия 16.53, 2021), SPSS Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA), StatTech v. 4.8.3 (ООО «Статтех», Россия).

Соответствие нормальному распределению оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Если количественные показатели соответствовали нормальному распределению, то они описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). Границы доверительного интервала (ДИ) для средних значений составили 95%. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности. Распределение генотипов и аллелей проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с использованием компьютерной программы Gene Pop* и оценивали с применением критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациенток первой группы (с ПТО) составила 42 года [38,00; 44,00], контрольной группы – 38 лет [33,50; 42,50] ($p = 0,007$). В структуре генитального пролапса преобладало ректоцеле – у 59 (68,6%) женщин, цистоцеле – у 44 (51,25%), апикальный пролапс – у 26 (30,2%). Обращает на себя внимание высокая частота сочетанных форм ПТО. Так, распространенность комбинированной формы составила 58,4%.

Данные представлены в табл. 1.

Анализ распределения генотипов и аллелей *rs1107946* и *rs1800012* в гене *COL1A1* и *rs2234693*, *rs9340799* в гене *ESR1* и соответствие равновесию Харди–Вайнберга проводился

Таблица 2. Распределение частот аллелей по полиморфным маркерам исследуемых генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон 1-го типа соединительной ткани и генов эстрогеновых рецепторов, в группах наблюдения

Ген/аллель	Основная группа (n=89)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	абс.	%	абс.	%					
<i>COL1A1</i> :1997 C	129	72,47	49	81,67	2,01	0,1560	0,59	1,23	0,28
<i>COL1A1</i> :1997 A	49	27,53	11	18,33			1,69	0,82	3,51
<i>COL1A1</i> :1546 G	140	78,65	53	88,33	2,74	0,0977	0,49	1,15	0,21
<i>COL1A1</i> :1546 T	38	21,35	7	11,67			2,06	0,87	4,84
<i>ESR1</i> :397 T	65	36,52	28	46,67	1,94	0,1635	1,52	0,84	2,75
<i>ESR1</i> :397 C	113	63,48	32	53,33			0,66	1,19	0,36
<i>ESR1</i> :351 A	42	23,60	24	40,00	6,03	0,0141	0,46	0,86	0,25
<i>ESR1</i> :351 G	136	76,40	36	60,00			2,16	1,16	4,0

*https://genepop.curtin.edu.au/genepop

Таблица 3. Распределение частот генотипов по полиморфным маркерам исследуемых генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон 1-го типа соединительной ткани и генов эстрогеновых рецепторов, в группах наблюдения									
Ген/генотип	Основная группа (n=89)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	абс.	%	абс.	%					
COL1A1:-1997 CC	48	53,93	22	73,33	4,39	0,1115	0,43	0,95	0,19
COL1A1:-1997 CA	33	37,08	5	16,67			2,95	1,06	8,18
COL1A1:-1997 AA	8	8,99	3	10,00			0,89	0,99	0,80
COL1A1:1546 GG	53	59,55	25	83,33	9,98	0,112	0,29	0,66	0,13
COL1A1:1546 GT	34	38,20	3	10,00			0,56	1,79	0,3
COL1A1:1546 TT	2	2,25	2	6,67			0,32	0,68	0,15
ESR1:-397 TT	9	0,11	6	20,00	2,45	0,2941	1,62	0,88	2,99
ESR1:-397 TC	47	2,81	16	53,33			0,98	1,01	0,95
ESR1:-397 CC	33	37,08	8	26,67			0,45	1,24	0,16
ESR1:-351 AA	4	4,49	3	10,00	6,91	0,0315	0,42	0,81	0,22
ESR1:-351 AG	34	38,20	18	60,00			0,41	0,80	0,21
ESR1:-351 GG	51	57,30	9	30,00			3,13	1,33	7,40

Таблица 4. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (доминантная модель)									
Ген/полиморфизм	Основная группа (n=89)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	абс.	%	абс.	%					
COL1A1:-1997 CC	48	53,93	22	73,33	3,49	0,0619	0,43	1,05	0,17
COL1A1:-1997 CA+AA	41	46,07	8	8,99			2,35	0,95	5,81
COL1A1:1546 GG	53	59,55	25	83,33			0,29	0,82	0,11
COL1A1:1546 GT+TT	36	40,45	5	5,62	5,62	0,0178	2,06	0,87	4,84
ESR1:-397 TT	33	37,08	8	26,67			1,62	0,65	4,07
ESR1:-397 TC+CC	56	62,92	22	24,72			0,62	1,55	0,25
ESR1:-351 AA	51	57,3	9	30,0	1,23	0,2677	0,42	1,97	0,09
ESR1:-351 AG+GG	38	42,70	21	23,6			2,36	0,51	10,96

раздельно по группам. В основной группе и группе контроля наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов по изученным полиморфизмам не отклонялось от ожидаемого ($p>0,05$).

При анализе распределения частот аллелей генов, соединительной ткани (COL1A1:-1997 C>A [rs1107946], COL1A1:1546 G>T [rs1800012]) и генов рецепторов к эстрогену (ESR1:-397 T>C [rs2234693], ESR1:-351 A>G [rs9340799]) выявлено статистически значимое преобладание аллеля G в гене коллагена I типа, локус 1546 ($p=0,0977$) и аллеля G гена рецептора эстрогена I типа, локус 351 ($p=0,0141$). Полученные данные отражены в табл. 2.

Анализ распределения частот генотипов по полиморфным вариантам показал, что генотип GG гена ESR1:-351 встречался значительно чаще у пациенток с ПТО [$p=0,0315$, отношение шансов (ОШ) 3,13, ДИ 95% 1,33–7,4], чем у пациенток в группе сравнения (табл. 3, рис. 1).

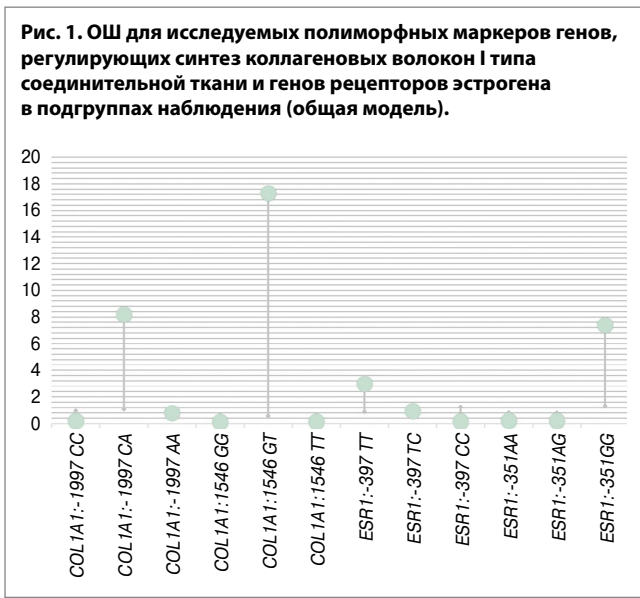
Для оценки влияния генотипа на риск развития ПТО у пациенток репродуктивного возраста использовались рецессивная и доминантная модели распределения частот генотипов изучаемых групп.

Взаимосвязи между развитием ПТО и генетической предрасположенностью при анализе рецессивной модели не выявлено.

При анализе доминантной модели распределения частот генотипов генов обнаружена большая распространенность генотипов GT и TT в гене коллагена COL1A1:1546 G>T [rs1800012] у пациенток с генитальным пролапсом (ОШ 2,06, ДИ 0,87–4,84; $p=0,0178$); табл. 4.

Обсуждение

По результатам исследования полиморфных вариантов генов, регулирующих синтез коллагена I типа и ге-



нов рецепторов эстрогенов выявлена возможная ассоциация полиморфных вариантов генов ESR1:-351A>G и COL1A1:1546-G>T с риском развития ПТО. У пациенток основной группы чаще регистрировались генотипы, содержащие аллель G полиморфного маркера ESR1:-351A>G в гомозиготном состоянии и генотипы, содержащие хотя бы один аллель T по полиморфизму COL1A1:1546-G>T, в то время как генотипы AG и AA в гене ESR1:-351 и GG в COL1A1:1546 несут протективную роль в отношении риска развития ПТО. При этом пациентки с ПТО в репро-

дуктивном возрасте часто имеют сочетанную форму, что указывает на патологию на системном уровне.

Эстрогены играют важную роль в обмене коллагена и метаболизме соединительной ткани у женщин. Снижение эстрогенового компонента приводит к ухудшению структуры и снижению содержания коллагена в соединительнотканых структурах. Дезорганизация в этих тканях происходит при дефиците эстрогенов, полиморфизме гена *ESR*, что может реализовываться через прямую связь (нарушение ремоделирования) либо опосредованно – при патологии регуляции воспалительных и регуляторных процессов.

В то же время описано и влияние структуры коллагеновых волокон на эстрогеновую регуляцию. Взаимодействие конечных белковых продуктов генов *ESR1* и *COL1A1*, α -рецепторов эстрогена и коллагена I типа включает в себя сложные двусторонние взаимодействия, которые влияют на структуру тканей и передачу гормональных сигналов. Активность ER α может регулировать выработку и структуру коллагена, в то время как плотность и организация коллагена в свою очередь могут модулировать передачу сигналов рецепторов эстрогена.

ER α играет ключевую роль в контроле уровня коллагена и его организации в тканях. В коже мышей отсутствие ER α приводит к увеличению содержания коллагена и нарушению структуры коллагеновых фибрилл, в то время как отсутствие ER β приводит к снижению содержания коллагена из-за повышенной деградации и нарушения формирования фибрилл [14]. В то же время плотная и жесткая матрица из коллагена I типа, по данным исследований в сфере рака молочной железы, увеличивает взаимодействия между эстрогеном и некоторыми гормональными компонентами (к примеру, пролактином), что приводит к изменению сигнальных путей [15].

Взаимосвязь между полиморфизмом генов коллагена и рецепторов эстрогена отмечена в ряде исследований.

При оценке полиморфизма гена коллагена III типа (*COL3A1*) и гена эстрогена рецептора эстрогена – 1 (*ESR1*) группой авторов во главе с Е.С. Ли (2015 г.) выявлено, что у женщин с рецидивной формой ПТО отмечается присутствие полиморфного генотипа в *COL3A1* и в *ESR1*. Исследователи считают, что именно сочетание генетических патологий становится основой развития более тяжелых и рецидивных форм [16].

В одном из наших исследований (А.А. Михельсон и соавт., 2024 г.) оценивалось влияние полиморфизма генов коллагена I типа, рецепторов эстрогена и витамина D на формирование дисфункции тазового дна у пациенток после родоразрешения. Вариант GG гена *ESR1*:-351 значительно чаще встречается у пациенток с дисфункцией тазового дна, чем у женщин без данной патологии. Однако статистически значимой связи между развитием патологии тазового дна и генами, регулирующими коллаген I типа и обмен витамина D, не выявлено [9].

При оценке взаимосвязи между генетическими полиморфизмом и формированием стрессового недержания мочи в сочетании с цистоцеле (А.А. Михельсон и соавт., 2023 г.) мы заключили, что ген эстрогенового рецептора *ESR1*:-351_G и ген коллагена I типа *COL1A1*:1546_T обеспечивают развитие таких патологий [17].

М.С. Селихова и соавт. (2024 г.) опубликовали работы о влиянии генетического полиморфизма гена коллагена I типа и уровня C-терминального пептида коллагена I типа (β -CrossLaps) на развитие ПТО у пациенток детородного возраста. Исследователи не выявили статистически значимого полиморфизма генов у пациенток с генитальным пролапсом. Однако у женщин с послеоперационным рецидивом значительно чаще встречался генотип GT [8].

А. Saputra и соавт. (2024 г.) провели систематический обзор и метаанализ экспрессии РНК коллагена III типа

при ПТО. В обзор включены 6 исследований, в которые вошли 229 женщин с ПТО и 139 пациенток без ПТО. Систематический обзор показал, что у женщин с ПТО уровень экспрессии *COL3A1* может быть как повышен, так и снижен, что отражает гетерогенность патогенеза [18].

Израильские ученые в 2017 г. проводили исследование о связи генов, кодирующих рецепторы эстрогена и соединительной ткани с ПТО. Обнаружены мутации в гене ламинина *LAMC1* и гене, кодирующем рецептор эстрогена α . Авторы связывают полиморфизм генов с повышенным риском развития ПТО [19].

Е. Dökmeci и соавт. (2018 г.) оценивали экспрессию генов гомеобоксного белка (*HOXA11* и *HOXA13*, гены, кодирующие факторы транскрипции), коллагена I типа (*COL1A*), коллагена III типа (*COL3A*), генов рецепторов эстрогена (*ESR1* и *ESR2*) в круглых и крестцово-маточных связках. Определено значительное снижение экспрессии генов *HOXA13*, *COL3A* в *USL* и *ESR2* в круглых маточных связках. Особенно выраженное снижение отмечалось у пациенток с высокой стадией генитального пролапса [20].

Сочетание генетических аномалий, выявленных в генах, кодирующих нормальное функционирование соединительной ткани и генов рецепторов эстрогенов, по данным международных исследований, ведет к развитию дисфункций тазового дна.

Заключение

Современные исследования в области предиктивной медицины отражают, что гены коллагена и эстрогеновых рецепторов участвуют в формировании структуры и функции соединительной ткани тазового дна. Нарушения в экспрессии или полиморфизм этих генов могут приводить к ослаблению поддерживающих структур и развитию генитального пролапса. Результаты исследования показывают, что аллель *T rs1800012* гена *COL1A* и аллель *G rs9340799* гена *ESR1* могут быть связаны с риском развития ПТО. Полученные результаты демонстрируют определенные генетические закономерности, выявленные у пациенток с ПТО. Однако для верификации таких ассоциаций требуется проведение масштабных исследований с расширенной выборкой пациентов. Результаты нашей работы подтверждают полиэтиологический характер ПТО и обосновывают необходимость дальнейшего изучения генетических детерминант, что позволит прогнозировать риск развития ПТО и разработать персонализированный подход к его профилактике и лечению у женщин репродуктивного возраста.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Работа выполнена в рамках федерального государственного задания по научной работе ФГБУ «Уральский НИИ ОММ».

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. The study was done in the framework of the federal state task for scientific research of the Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №14 от 16.11.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Ural Research Institute for Maternal and Child Health (protocol No. 14 dated from 16.11.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Peinado-Molina RA, Hernández-Martínez A, Martínez-Vázquez S, et al. Pelvic floor dysfunction: prevalence and associated factors. *BMC Public Health*. 2023;23(1):2005. DOI:10.1186/s12889-023-16901-3
2. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Гус А.И., и др. Современные подходы к диагностике повреждений структур тазового дна в родах. *Акушерство и гинекология*. 2018;7:20-5 [Apolikhina IA, Chochueva AS, Gus AI, et al. Current approaches to diagnosing damages to the pelvic floor structures during childbirth. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018;7:20-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.7.20-5
3. Ремнева О.В., Иванюк И.С., Гальченко А.И. Дисфункция тазового дна у женщин: современные представления о проблеме. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1):92-101 [Remneva OV, Ivanyuk IS, Galchenko AI. Pelvic floor dysfunction in women: current understanding of the problem. *Fundamentalnaia i Klinicheskaya Meditsina*. 2022;7(1):92-101 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2022-7-1-92-101
4. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;1:59. DOI:10.1038/s43586-021-00056-9
5. Olafsdottir T, Thorleifsson G, Sulem P, et al. Genome-wide association identifies seven loci for pelvic organ prolapse in Iceland and the UK Biobank. *Commun Biol*. 2020;3:129. DOI:10.1038/s42003-020-0857-9
6. Cox CK, Pandit A, Zawistowski M, et al. Genome-Wide Association Study of Pelvic Organ Prolapse Using the Michigan Genomics Initiative. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021;27(8):502-6. DOI:10.1097/SPV.0000000000001075
7. Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Лологаева М.С., и др. Генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин разных возрастных групп. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):5-10 [Toktar LR, Orazov MR, Lologaeva MS. Genetic aspects of pelvic organ prolapse in women of different age groups. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniia, Obuchenie*. 2021;9(3):5-10 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2021-9-3-5-10
8. Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Значимость полиморфизма гена COL1A1 в развитии пролапса тазовых органов у женщин детородного возраста. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):130-6 [Selikhova MS, Ershov GV, Ershov AG. The importance of polymorphism of the col1a1 gene in the development of pelvic organ prolapse in women of childbearing age. *Sibirskii Nauchnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2024;44(2):130-6 (in Russian)]. DOI:10.18699/SSMJ20240216
9. Михельсон А.А., Лукьянова К.Д., Лазукина М.В., и др. Ассоциация полиморфизма генов COL1A1, ESR1 и VDR с риском развития дисфункции тазового дна у женщин после родоразрешения. *Акушерство и гинекология*. 2024;5:82-91 [Mikhelson AA, Lukianova KD, Lazukina MV, et al. Association of COL1A1, ESR1, and VDR gene polymorphisms with the risk of pelvic floor dysfunction in postpartum women. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2024;5:82-91 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.18
10. Гречанев Г.О., Аветисян Е.А., Старкина О.В., и др. Генетические предикторы пролапса тазовых органов у женщин: версии и контрверсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(4):55-66 [Grechkanov GO, Avetisyan EA, Starkina OV, et al. Genetic predictors of pelvic organs prolapse in women: versions and contraversions. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2022;22(4):55-66. (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20222204155
11. Devos H, Zoidakis J, Roubelakis M, et al. Reviewing the Regulators of COL1A1. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10004. DOI:10.3390/ijms241210004
12. Tripathi M, Yen P, Singh B. Estrogen-Related Receptor Alpha: An Under-Appreciated Potential Target for the Treatment of Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1645. DOI:10.3390/ijms21051645
13. Kim S, Lee J, Shin S, et al. ESRRA (estrogen related receptor alpha) is a critical regulator of intestinal homeostasis through activation of autophagic flux via gut microbiota. *Autophagy*. 2020;17(10):2856-75. DOI:10.1080/15548627.2020.1847460
14. Markiewicz M, Znoyko S, Stawski L, et al. A role for estrogen receptor alpha (ERα) and estrogen receptor beta (ERβ) in collagen biosynthesis in mouse skin. *J Invest Dermatol*. 2012;133(1):120-7. DOI:10.1038/jid.2012.264
15. Jallow F, O'Leary K, Rugowski D, et al. Dynamic interactions between the extracellular matrix and estrogen activity in progression of ER+ breast cancer. *Oncogene*. 2019;38(43):6913-25. DOI:10.1038/s41388-019-0941-0
16. Ли Е.С., Каппушева Л.М., Караева К.Ю. Влияние полиморфизмов генов коллагена III типа и рецептора эстрогена альфа на исход хирургической коррекции генитального пролапса. *Доктор.Ру*. 2015;11(112):32-8 [Li ES, Kappusheva LM, Karaeva KYu. Polymorphisms in collagen type iii gene and estrogen receptor alpha gene: impact on outcomes of surgical correction of genital prolapse. *Doctor.Ru*. 2015;11(112):32-8 (in Russian)]. EDN: VOSHFJ
17. Михельсон А.А., Луговых Е.В., Лазукина М.В., и др. Молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи у женщин. *Гинекология*. 2023;25(3):353-8 [Mikhelson AA, Lugovykh EV, Lazukina MV. Molecular genetic determinants of stress urinary incontinence in women: Prospective comparative study. *Gynecology*. 2023;25(3):353-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.3.202354
18. Saputra AND, Rizal DM, Septiyorini N. Type III Collagen RNA Level Expression in Pelvic Organ Prolapse: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Urogynecol J*. 2024;35(11):2097-106. DOI:10.1007/s00192-024-05953-7
19. Nakad B, Fares F, Azzam N, et al. Estrogen receptor and laminin genetic polymorphism among women with pelvic organ prolapse. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(6):750-4. DOI:10.1016/j.tjog.2017.10.008
20. Dökmeci F, Teksen F, Cetinkaya SE, et al. Expressions of homeobox, collagen and estrogen genes in women with uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;233:26-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.11.019

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2025



OMNIDOCTOR.RU