
Вопросы общей патологии

УДК 618.17

DOI 10.52246/1606-8157_2026_31_3_36

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА

И. Н. Фетисова^{1,2,3}, доктор медицинских наук, fet1sovairina@yandex.ru,
А. В. Смирнова^{1,2*}, кандидат медицинских наук, anguseva@yandex.ru,
Н. С. Фетисов^{1,2,3}, кандидат медицинских наук, ivgenlab@gmail.com,
В. В. Полуновский³, v.polunovskiy@mygenetics.ru,
И. С. Колесникова³, кандидат биологических наук, i.kolesnikova@mygenetics.ru,
М. С. Савельева¹, marusay37@gmail.com,
Д. П. Перова¹, dariaperovaa9@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

³ ОАО «Национальный центр генетических исследований», 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Николаева, д. 12

РЕЗЮМЕ Дисфункция тазового дна – это комплексное нарушение работы мышц, связок и фасций, поддерживающих органы малого таза в анатомически правильном положении. Дисфункция тазового дна является мультифакториальной патологией, поскольку ее развитие определяется совместным действием многих причин, включая наследственную предрасположенность.

Цель – оценка особенностей генотипа женщин с дисфункцией тазового дна в генах коллагена 1 типа, эластина и металлопротеиназы 1.

Материал и методы. В исследование включено 43 пациентки детородного возраста, которым методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени проведено исследование полиморфизма в локусах коллагена 1 типа COL1A1 G2046T (rs1800012), эластина ELN A28197G (rs7787362) и металлопротеиназы 1 MMP-1 1G/2G (rs1799750).

С помощью опросника Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire проведена оценка наличия симптомов пролапса тазовых органов и нарушения функции мочевого пузыря и кишечника. По результатам анкетирования были сформированы две группы: основную составили 28 пациенток с признаками; контрольную – 15 женщин без симптомов дисфункции тазового дна.

Результаты и обсуждение. В основной группе колоректально-анальные симптомы (CRAD-8) отмечены у 22 (78,6 %) пациенток, симптомы недержания мочи (UDI-6) имели место у 18 (64,3 %), признаки пролапса тазовых органов (POPDI-6) – у 10 (35,7 %).

Генные и генотипические частоты в локусе коллагена 1 типа у женщин обеих групп были сопоставимы.

В гене эластина частота встречаемости полиморфизма 28197G у женщин с проявлениями дисфункции тазового дна (57,14 %) достоверно превышала таковую в контрольной группе (33,33 %, $p = 0,018$). Гомозиготное присутствие функционально ослабленного аллельного варианта у пациенток с дисфункцией тазового дна встречалось значительно чаще, чем у женщин без ее проявлений (35,71 и 13,33 % соответственно, $p = 0,059$). Суммарный показатель гетеро- и гомозиготного но-

сительства негативного аллеля в гене эластина у женщин основной группы достоверно превышал данный показатель в контрольной (78,57 и 53,33 % соответственно, $p = 0,043$).

В локусе мелаллопротеиназы 1 у пациенток с дисфункцией тазового дна достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы, был отмечен полиморфный вариант, определяющий повышенную экспрессию гена (58,92 и 23,33 % соответственно, $p = 0,001$). Среди здоровых женщин 10 из 15 (66,67 %) являлись гомозиготами по аллелю дикого типа, в то время как в основной группе такой генотип имели только 3 пациентки из 28 (10,71 %, $p = 0,001$). Частота гетерозиготного носительства негативного полиморфизма у пациенток с дисфункцией тазового дна трижды превышала таковую у женщин без ее признаков (60,71 и 20,0 % соответственно, $p = 0,005$).

Заключение. Раннее выявление молекулярно-генетических предикторов развития дисфункции тазового дна позволит своевременно сформировать группу риска развития данной патологии. Своевременное адресное вмешательство у девочек и женщин с генотипической предрасположенностью позволит если не полностью избежать развития патологии, то отдалить ее манифестацию во времени и ослабить степень выраженности симптоматики.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, ген, полиморфизм, коллаген, эластин, металлопротеиназа 1.

GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PELVIC FLOOR DYSFUNCTION

I. N. Fetisova, A. V. Smirnova, N. S. Fetisov, V. V. Polunovsky, I. S. Kolesnikova, M. S. Savelyeva, D. P. Perova

ABSTRACT Pelvic floor dysfunction is a complex impairment of the function of muscles, ligaments, and fascia that support the pelvic organs in their anatomically correct position. Pelvic floor dysfunction is a multifactorial pathology, as its development is determined by the combined action of many causes, including hereditary predisposition.

Objective – to assess the genotype features of women with pelvic floor dysfunction in the genes for type 1 collagen, elastin, and matrix metalloproteinase 1.

Materials and Methods. The study included 43 female patients of reproductive age who underwent real-time polymerase chain reaction analysis of polymorphisms in the loci of type 1 collagen COL1A1 G2046T (rs1800012), elastin ELN A28197G (rs7787362), and matrix metalloproteinase 1 MMP-1 1G/2G (rs1799750).

Using the Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire, the presence of symptoms of pelvic organ prolapse and impaired bladder and bowel function was assessed. Based on the survey results, two groups were formed: the main group consisted of 28 patients with signs of dysfunction; the control group consisted of 15 women without symptoms of pelvic floor dysfunction.

Results and Discussion. In the main group, colorectal-anal symptoms (CRAD-8) were noted in 22 (78.6 %) patients, urinary incontinence symptoms (UDI-6) were present in 18 (64.3 %), and signs of pelvic organ prolapse (POPDI-6) were observed in 10 (35.7 %).

Gene and genotype frequencies in the type 1 collagen locus were comparable in women of both groups.

In the elastin gene, the frequency of the 28197G polymorphism in women with manifestations of pelvic floor dysfunction (57.14%) significantly exceeded that in the control group (33.33%, $p = 0.018$). The homozygous presence of the functionally weakened allelic variant in patients with pelvic floor dysfunction was observed significantly more often than in women without its manifestations (35.71 and 13.33 %, respectively, $p = 0.059$). The total indicator of hetero- and homozygous carriage of the negative allele in the elastin gene in women of the main group significantly exceeded this indicator in the control group (78.57 and 53.33 %, respectively, $p = 0.043$).

In the matrix metalloproteinase 1 locus, the polymorphic variant determining increased gene expression was noted significantly more often in patients with pelvic floor dysfunction than in women of the control group (58.92 and 23.33 %, respectively, $p = 0.001$). Among healthy women, 10 out of 15 (66.67 %) were homozygous for the wild-type allele, whereas in the main group, only 3 out of 28 patients (10.71 %, $p = 0.001$) had this genotype. The frequency of heterozygous carriage of the negative polymorphism in patients with pelvic floor dysfunction was three times higher than that in women without its signs (60.71 and 20.0 %, respectively, $p = 0.005$).

Conclusion. Early detection of molecular genetic predictors of pelvic floor dysfunction development will allow for the timely formation of a risk group for this pathology. Timely targeted intervention in girls and women with a genotypic predisposition will allow, if not completely avoiding the development of the pathology, then delaying its manifestation in time and weakening the severity of symptoms.

Keywords: pelvic floor dysfunction, gene, polymorphism, collagen, elastin, matrix metalloproteinase 1.

Дисфункция тазового дна (ДТД) – это комплексное нарушение работы мышц, связок и фасций, поддерживающих органы малого таза в анатомически правильном положении. Проявлениями ДТД являются недержание мочи (НМ) и кала, пролапс тазовых органов (ПТО) и сексуальные расстройства [1–7].

Актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью данной патологии и крайне негативным влиянием ее на качество жизни женщины. Частота различных клинических проявлений ДТД колеблется в зависимости от этнической принадлежности исследуемых, однако повсеместно остается высокой [8]. В России распространенность ПТО и НМ составляет до 39 % от всей гинекологической патологии [9–10]. Наиболее часто имеет место сочетание разных признаков ДТД; одно из клинически значимых нарушений встречается не более чем в 25 % случаев [11].

Одними из первых признаков ДТД часто становятся нарушения мочеиспускания – стрессовое НМ, усугубляющееся при кашле, чихании, физической нагрузке. При прогрессировании дисфункции появляются симптомы, связанные с изменением положения половых органов (гинекологические проявления): ощущение инородного тела во влагалище, дискомфорт или боль при половом акте (диспареуния), видимое выпячивание стенок влагалища при натуживании, увеличение количества влагалищных выделений вследствие трения слизистой оболочки [1–7].

Вовлечение в процесс заднего отдела тазового дна обуславливает появление проктологических симптомов, свидетельствующих о наруше-

нии функции прямой кишки: затруднение дефекации, ощущение неполного опорожнения кишечника, недержание газов и кала (в тяжелых случаях), болезненность при дефекации.

ДТД является мультифакториальной патологией, поскольку развитие ее определяется совместным действием многих причин. Значительная часть факторов риска связана с реализацией репродуктивной функции женщины, такими как вынашивание беременности, родоразрешение крупным плодом, быстрые и стремительные роды, акушерские травмы промежности [12, 13, 44]. К факторам риска развития ДТД относятся также возраст, повышенный индекс массы тела, недостаточная или чрезмерная физическая активность, состояния, приводящие к повышению внутрибрюшного давления [14].

В последние годы активно исследуется вопрос наследственной предрасположенности к развитию ДТД. В литературе есть сведения о накоплении проявлений патологии у женщин – членов одной семьи. Так, частота встречаемости НМ у нерожавших и рожавших сестер может быть очень сходной и достигать 47,6 и 49,7 % соответственно [15]. Отягощенная наследственность не только повышает риск развития самой патологии, но и способствует более раннему началу заболевания и более быстрому прогрессированию симптоматики. Данный факт говорит о наличии у родственников первой-второй степени родства общей генной сети предрасположенности к ДТД, что снижает устойчивость организма к действию провоцирующих факторов, например к акушерским травмам, и способствует формированию патологического процесса. Развитие методов молекулярно-генетического анализа

определило проведение исследований полиморфизма разных групп генов при ДТД.

Широко исследуется проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и полиморфных вариантов генов коллагена, эластина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса при различных проявлениях ДТД. Полученные результаты неоднозначны, часть авторов свидетельствует об увеличении риска развития стрессового НМ и пролапса гениталий при наличии в генотипе женщины определенных полиморфизмов в генах коллагена и эластина, другие исследователи не подтверждают данные ассоциации [16, 17].

В литературе имеются сведения о связи полиморфизма гена эстрогенового рецептора с развитием ПТО [18]. Исследование отечественных авторов показало, что предиктором раннего развития ДТД после родов является носительство полиморфизма гена *ESR1* -397 T>C и -351 A>G, который может выступать в качестве генакандидата недостаточности тазового дна [17]. Отечественными учеными получены сведения о полиморфизме генов N-ацетилтрансфераз, ферментов синтеза соединительной ткани, что позволяет рассматривать генетический полиморфизм *NAT2* как один из возможных предикторов прогрессирования пролапса тазовых органов, а также рецидивов после хирургического лечения [19].

Накапливаются данные об участии аллельных вариантов металлопротеиназ (MMP) в увеличении риска развития ДТД. По данным литературы, из известных в настоящее время 28 типов MMP в возникновении и развитии пролапса гениталий играют преимущественную роль MMP 1, 2, 3, 9, а также тканевой ингибитор MMP 1 [16, 17].

Вопрос исследования генной сети предрасположенности к развитию разных проявлений ДТД остается открытым и требует дальнейшего изучения. Определение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с данной патологией, позволит формировать группу риска в молодом возрасте пациенток, до вступления в период репродуктивной активности и проводить раннюю профилактику развития несостоятельности тазового дна.

Целью исследования явилась оценка особенностей генотипа женщин с дисфункцией тазового дна в генах коллагена 1 типа, эластина и металлопротеиназы 1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдение было взято 43 пациентки детородного возраста, которым выполнялось молекулярно-генетическое тестирование в Национальном центре генетических исследований (г. Новосибирск) по панели MyBeauty для персонализированного подхода к разработке антивозрастных процедур.

Проведено исследование полиморфизма в генах коллагена 1 типа *COL1A1* G2046T (rs1800012), эластина *ELN* A28197G (rs7787362) и *MMP-1* 1G/2G (rs1799750).

Выделение ДНК из клеток буккального эпителия проводилось с использованием хаотропных солей в составе лизирующего раствора и кристаллами диоксида кремния для связывания ДНК.

Для генотипирования полиморфных локусов ДНК была использована технология полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием конкурирующих флуоресцентных TaqMan-зондов. Каждый набор реагентов для генотипирования одного полиморфизма включал два олигонуклеотидных праймера (прямой и обратный) и два флуоресцентных зонда, несущих «гаситель» (BHQ или BHQ2) на 3'-конце и разные флуоресцентные красители (FAM либо HEX) на 5'-конце зондов. Олигонуклеотидные последовательности пары зондов отличались по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится, как правило, в центре олигонуклеотидного зонда).

Праймеры, зонды и условия для амплификации были разработаны Национальным центром генетических исследований и разрешены для использования в медицинских целях в составе наборов реагентов Metabolic Kit 60 (регистрационное одобрение № P012-00110-77/00651190 от 15.05.2023) и Environment kit (регистрационное одобрение № P012-00110-77/04493720 от 04.03.2026). Исследование с использованием полимеразной цепной реакции проводили с помощью детектирующего амплификатора CFX96 (Bio-Rad). Учет результатов реакции осуществляли с применением программного обеспечения детектирующего амплификатора CFX96 и инструкции к набору реагентов.

На втором этапе была проведена оценка симптомов ПТО и нарушения функции мочевого пу-

зыря и кишечника с помощью опросника Pelvic Floor Distress Inventory Questionnaire (PFDI-20). В зависимости от наличия/отсутствия симптомов НМ, ПТО и колоректально-анальных симптомов (CRAD-8) были сформированы две группы: основную группу составили 28 пациенток с признаками ДТД; контрольную – 15 женщин без симптомов ДТД.

Оценку соответствия выявленных частот генотипов по закону Харди – Вайнберга в сравнении с ожидаемыми частотами генотипов равновесного распределения, а также выявление ассоциаций и значимость различий в частоте встречаемости качественных признаков проводили по критерию Пирсона χ^2 . В случае значения χ^2 , равного или менее 0,05, считали, что имеется статистически значимое отличие. Для статистического анализа использовались программы Microsoft Excel 10.0 и Open Epi.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных составил $37,56 \pm 4,73$ года.

В основной группе распределение клинической симптоматики было следующим. Наибольшая частота встречаемости была отмечена для CRAD-8; они имели место у 22 (78,6 %) пациенток. Причем по одному симптому выраженностью 1–3 балла было выявлено у 4 женщин, по два симптома – у 9, по три симптома – у 6, по четыре и более симптомов – у 3.

Симптомы НМ (UDI-6) имели место у 18 (64,3 %) обследованных. По одному симптому выраженностью 1–4 балла было отмечено у 9 женщин, по два симптома выраженностью 2–3 балла – у 2, по три симптома выраженностью 1–3 балла – у 4, по четыре и более симптомов выраженностью 1–2 балла имели место у 2 пациенток.

Признаки ПТО (POPDI-6) выявлялись с наименьшей частотой. Они были отмечены у 10 (35,7 %) пациенток, но у 8 из 10 женщин имели место три симптома одновременно выраженностью 2–3 балла.

Генные и генотипические частоты в локусах коллагена 1 типа, эластина и MMP 1 представлены в таблице.

Полиморфизм COL1A1 G2046T связан с заменой гуанилового нуклеотида на тимидовый в некодирующей области гена, которая затрагивает

сайт связывания транскрипционного фактора Sp1. Вариант Т определяет нарушение нормального соотношения субъединиц в молекуле коллагена, что приводит к ухудшению его механических свойств. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

В гене коллагена 1 типа у женщин обеих групп частота встречаемости аллеля «дикого типа» была сходной и составила 85,71 и 90,0 % соответственно в основной и контрольной группах. Преимущественное число обследованных как с признаками ДТД, так и без таковых являлись гомозиготами по аллелю COL1 2046G (табл.). Частота встречаемости полиморфизма COL1 2046T у пациенток основной группы (14,29 %) несколько превышала данные контроля (10,0 %), однако разница не достигала уровня статистической значимости.

Гомозиготного носительства негативного аллеля в гене коллагена 1 не было выявлено ни в одном случае в обеих группах (табл.).

Ген ELN отвечает за выработку белка эластина, который влияет на эластичность тканей, позволяя им растягиваться и возвращаться в исходное положение. При полиморфных заменах A28197G в гене ELN количество эластина снижается.

У женщин с проявлениями ДТД (основная группа) частота встречаемости неблагоприятного полиморфизма 28197G (57,14 %) достоверно превышала таковую в контрольной группе (33,33 %, $p = 0,018$). Гетерозиготный генотип ELN 28197A/G в обеих группах был отмечен в сходном проценте случаев (табл.), гомозиготное присутствие функционально ослабленного аллельного варианта у пациенток с ДТД встречалось значительно чаще, чем у женщин без ее проявлений (табл.). Суммарный показатель гетеро- и гомозиготного носительства негативного аллеля в гене эластина у женщин основной группы достоверно превышал данный показатель в контроле (табл.).

MMP-1 – ген металлопротеиназа 1 (коллагеназа). Полиморфизм rs1799750 (1G/2G) в промоторной области связан с изменением экспрессии гена. Вариант 2G определяет повышенную активность локуса из-за создания дополнительного сайта связывания для транскрипционного фактора Ets, наследуется аутосомно-доминантно. Присутствие в генотипе аллеля 2G усиливает активность коллагеназы и способствует дегра-

дации коллагена. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

У пациенток основной группы в локусе *MMP 1* достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы, был отмечен полиморфный вариант, определяющий повышенную экспрессию гена (табл.). Среди женщин контрольной группы 10 из 15 (66,67 %) являлись гомозиготами по аллелю «дикого типа», в то время как в основной группе такой генотип имели только 3 пациентки из 28 (10,71 %, $p = 0,001$). Частота гетерозиготного носительства негативного полиморфизма у пациенток с ДТД (основная группа) трижды превышала таковую у женщин без признаков ДТД (контрольная группа) (табл.).

Следовательно, результаты молекулярно-генетического анализа свидетельствуют о том, что в генотипе пациенток с ДТД достоверно чаще, чем у здоровых женщин, присутствуют негативные полиморфные варианты в генах эластина и *MMP 1*.

В настоящий момент ДТД как симптом ПТО рассматривается в рамках интегральной теории, предложенной Р. Petros в 1990 году. Согласно ей структура и функции связаны между собой, первично нарушается структура соединительной ткани (пролапс), а уже потом функция (симптом) [20].

Концепция J. O. L. De Lancey (1992) заключается в том, что уровень повреждения фасциальных и мышечных структур тазового дна формирует клинко-анатомическую форму ПТО у женщин и, соответственно, ведущий симптом ДТД. Интегральная теория рассматривает нормальную функцию тазового дна как сбалансированную, взаимосвязанную систему, состоящую из мышц, соединительной ткани и нервов, в которой выделяют три уровня поддержки тазового дна. Первый уровень образован крестцово-маточными и кардинальными связками, второй – представлен средней порцией тазовой фасции, утолщенные висцеральные участки которой формируют

Таблица. Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов коллагена 1 типа, эластина, металлопротеиназы 1 у женщин основной и контрольной групп

Аллель и генотип	Основная группа			Контрольная группа			p	OR (OR _{min} –OR _{max})
	n	N	%	n	N	%		
MMP1 1G	23	56	41,07	23	30	76,67	0,001	0,212 (0,078–0,576)
MMP1 2G	33	56	58,92	7	30	23,33	0,001	4,714 (1,735–12,81)
MMP1 1G/1G	3	28	10,71	10	15	66,67	0,001	0,06 (0,012–0,299)
MMP1 1G/2G	17	28	60,71	3	15	20,00	0,005	6,182 (1,414–27,02)
MMP1 2G/2G	8	28	28,57	2	15	13,33	0,130	2,6 (0,475–14,22)
MMP1 1G/2G + MMP1 2G/2G	25	28	89,29	5	15	33,33	0,000	25 (5,212–119,9)
COL1 2046G	48	56	85,71	27	30	90,00	0,285	0,667 (0,163–2,725)
COL1 2046T	8	56	14,29	3	30	10,00	0,285	1,5 (0,367–6,132)
COL1 2046G/G	20	28	71,42	12	15	80,00	0,267	0,625 (0,138–2,822)
COL1 2046G/T	8	28	28,57	3	15	20,00	0,267	1,6 (0,354–7,22)
COL1 2046T/T	–	28	0	–	15	0	–	undefined
ELN 28197A	24	56	42,86	20	30	66,67	0,018	0,375 (0,149–0,946)
ELN 28197G	32	56	57,14	10	30	33,33	0,018	2,667 (1,057–6,727)
ELN 28197A/A	6	28	21,43	7	15	46,67	0,043	0,312 (0,080–1,212)
ELN 28197A/G	12	28	42,86	6	15	40,00	0,428	1,125 (0,314–4,028)
ELN 28197G/G	10	28	35,71	2	15	13,33	0,059	3,611 (0,675–19,3)
ELN 28197G/G + ELN 28197A/G	22	28	78,57	8	15	53,33	0,043	3,208 (0,825–12,47)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

связки, третий – мочева и тазовая диафрагмы, представленные в основном мышцами [21].

В последние годы все большее количество исследований посвящено изучению соотносительной роли наследственных факторов, ассоциированных с НДСТ, и иных факторов риска развития ДТД. Высказывается мнение, что генетически обусловленная патология соединительной ткани оказывает гораздо большее влияние на мышцы и связки тазового дна по сравнению с акушерскими травмами [22]. При этом роды рассматриваются как провоцирующий фактор.

Есть данные о накоплении в фенотипе пациенток с ДТД признаков НДСТ, таких как склонность к легкому образованию экхимозов, повышенная кровоточивость тканей, эластоз кожи, наличие сопутствующей варикозной болезни и геморроя, грыжи, которые встречаются у них гораздо чаще, чем у здоровых женщин [23]. Наличие пролапса у близких родственниц, по мнению авторов, является одним из наиболее прогностически значимых признаков.

Данные литературы о причастности полиморфных вариантов генов, определяющих качество основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, неоднозначны. Одним из основных гликопротеинов соединительной ткани является коллаген и(или) коллагены. Их уровень составляет 25 % содержания всех белков организма человека, коллаген обеспечивает сопротивление растяжению [24]. Развитие ДТД многие авторы связывают с дефицитом синтеза или усиленной деградацией коллагеновых и эластических волокон.

Так, согласно ранним исследованиям G. Nikolova et al. (2007) генетическим маркером стрессового НМ является полиморфный вариант в гене $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа. Показано, что G-T-полиморфизм гена *Sp1*, кодирующего $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа, достоверно ассоциирован с повышенным риском развития стрессового НМ у женщин [25].

По мнению Р. А. Нафтулович и др., полиморфизм генов коллагена определяет дисплазию соединительной ткани и, как следствие, пролапс гениталий. Патология носит семейный характер и не зависит от возраста или числа родов. Исследование показало, что у женщин, чьи матери страдали пролапсом, заболевание дебютирует раньше и протекает тяжелее [26].

Результаты исследований, проведенных в последние годы, позволяют предполагать, что особенно полиморфизм гена коллагена I типа, уровень β -CrossLaps (продукт деградации коллагена I типа) могут служить предикторами развития ПТО у женщин репродуктивного возраста с клиническими проявлениями признаков НДСТ [27].

По данным А. В. Юминой и др. (2025), молекулярно-генетическими факторами риска развития ДТД у женщин репродуктивного возраста является гетеро- или гомозиготное носительство аллеля 1546T в гене коллагена 1 типа, а также гомозиготный генотип -351GG в гене эстрогенового рецептора *ESR1* [28].

Однако многие исследования не подтверждают роли негативных полиморфных вариантов в гене коллагена 1 типа в развитии ДТД [29]. Мета-анализ, проведенный R. M. Ward et al., включавший исследования на бразильской, израильской, итальянской и польской популяциях, не подтвердил причастности полиморфизма rs1800012 к развитию ПТО [30]. Согласно результатам генотипирования 150 пациенток с ДТД и 100 женщин контрольной группы нет ассоциативной связи между присутствием в генотипе полиморфизмов rs1800255 в гене *COL3A1* и rs1800012 в гене *COL1A1* с развитием данной патологии [31].

Наши данные также не подтверждают участия полиморфного варианта *COL1* 2046T в формировании повышенного наследственного риска развития слабости тазового дна. Необходимо отметить тот факт, что сравнение результатов исследований полиморфизма генов, полученных разными авторами, представляют определенные объективные трудности, которые обусловлены разнообразием генофондов у разных этносов, объемом выборок и принципами их формирования, а также тем, что проводится анализ разных полиморфных вариантов в пределах одного гена.

Результаты настоящего исследования показали ассоциацию между присутствием в генотипе женщины негативных полиморфных вариантов в генах эластина и *MMP 1* и развитием ДТД.

Ранние исследования свидетельствуют, что ключевым, решающим фактором для восстановления поддерживающих структур после вагинальных родов является синтез и соединение эластических волокон стенки влагалища [32]. Некоторые исследования подтверждают, что у женщин с ДТД отмечается снижение содержа-

ния эластина в стенках влагиалища и связках, а также уменьшение ширины эластических волокон. Это приводит к ослаблению аппарата, поддерживающего тазовые органы [33].

Одним из важнейших факторов, определяющих сборку и соединение эластических волокон стенки влагиалища, является белок соединительной ткани фибулин-5 (FBLN5), обеспечивающий объединение тропоэластина в зрелые эластические волокна. В литературе есть данные об участии матриксного белка FBLN5 в аномальном эластогенезе, увеличении протеазной активности и ослаблении «поддержки» тазовых органов с возрастом [34].

Исследование О. В. Макарова и др. (2015) показало, что присутствие в генотипе рисков и протективных аллелей гена *FBLN5* позволяет определить риск развития ПТО у женщин с повреждениями мягких родовых путей в анамнезе [35, 36].

В работе Х. А. Абасовой выявлен новый полиморфный вариант гена *FBLN5* (rs12586948-A), ассоциированный как с повышенным риском развития генитального пролапса, так и с быстрым прогрессированием заболевания [37].

Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в организации эластических волокон, выполненное М. Б. Хаджиевой и др. (2015), показало причастность варианта rs2304719-T и гаплотипа rs2165241(C), rs2304719(T), rs893821(T) гена *LOXL1* к увеличению риска развития ПТО [36].

Итак, негативные полиморфизмы в генах эластогенеза, в частности в гене эластина, могут быть отнесены к генотипическим факторам риска развития слабости тазового дна, поскольку способствуют снижению прочности и эластичности его фасций, делая его менее устойчивым к нагрузкам (беременность, роды, старение, ожирение и др.).

ММП, включая *ММП 1*, играют ключевую роль в ремоделировании внеклеточного матрикса – основы соединительной ткани тазового дна, и их дисфункция (избыточная активность или недостаток) связана с ослаблением связок, что способствует развитию ПТО и слабости тазового дна. ММП разрушают коллаген, а изменение их активности нарушает структуру тканей, делая их менее эластичными и прочными, что также приводит к слабости тазового дна. Согласно результатам иммуногистохимических исследований

биоптатов тканей поддерживающего аппарата органов малого таза у пациенток с ПТО, имеет место повышенная экспрессия *ММП 1, 2 и 9* типов и коллагена III типа [37].

P. Skorupski et al. (2013) сообщают о наличии ассоциации между присутствием в генотипе женщины негативных полиморфизмов в генах *ММП1* и *ММП3* и повышенным риском развития ПТО [38]. Причастность изменения активности *ММП* к развитию ПТО показана рядом исследований [39–41].

Анализ накопленных данных относительно молекулярно-генетических предикторов ПТО, предложенный Г. О. Гречканевым и др. (2022), подтверждает факт нарушения метаболизма коллагена и ремоделирования соединительной ткани в генезе данной патологии [42].

Таким образом, нарушение метаболизма эластина и повышенный распад коллагена могут служить факторами, снижающим адаптационные механизмы к растяжению тканей при беременности и при прохождении ребенка по родовым путям. У беременных с недостаточной адаптацией тазового дна чаще случаются травмы во время родов, а нарушения процессов ремоделирования соединительной ткани могут приводить к развитию ПТО и ДТД в последующем [43].

ВЫВОДЫ

1. Наличие в генотипе женщины негативных полиморфных вариантов в генах эластина (rs7787362) и металлопротеиназы 1 (rs1799750) является генотипическим фактором повышенного риска развития дисфункции тазового дна.
2. Раннее выявление молекулярно-генетических предикторов дисфункции тазового дна способствует формированию среди пациенток группы риска с целью проведения профилактических мероприятий, включающих рекомендации по питанию, физической активности, предупреждению воспалительных процессов и санации имеющихся очагов инфекции. Своевременное адресное вмешательство у девочек и женщин с генотипической предрасположенностью к развитию дисфункции тазового дна позволит если не полностью избежать формирования патологии, то отдалить ее манифестацию во времени и ослабить степень выраженности симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Выпадение половых органов. 11.07.2024 https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/647_2.
2. Смирнова А.В., Малышкина Д.В., Пашковская Е.В., Сенчурина Н.В., Кругликова А.А., Мирзаева М.А. Современный взгляд на проблему генитального пролапса через призму факторов риска. Экспериментальная и клиническая урология. 2023;16(4):130-135. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-130-135>.
3. Смирнова А.В., Малышкина А.И., Колганова И.А., Шехлова Н.В., Абдуллаева З.С. Особенности дисфункции тазовых органов до и после хирургической коррекции у пациенток с генитальным пролапсом. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):194-200. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-194-200>.
4. Смирнова А.В., Абдуллаева З.С. Эффективность хирургического лечения генитального пролапса. Вестник Ивановской медицинской академии. 2020;25(1):51-52.
5. Русина Е.И. Дисфункции нижних мочевых путей у женщин с пролапсом тазовых органов. Проблемы диагностики. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(4):4-12. <https://doi.org/10.17816/JOWD6744-12>.
6. Краснопольская И.В. Дисфункция тазового дна у женщин: клиника, диагностика, принципы лечения. Акушерство и гинекология. 2018;2:82-6. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.82-86>.
7. Ящук А.Г., Мусин И.И., Рахматуллина И.Р., Камалова К.А., Ящук К.Н. Послеродовая сексуальная дисфункция: взгляд на проблему. РМЖ. Мать и дитя. 2019;3(2):254-256.
8. Хапачева С.Ю. Распространенность симптомов дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста. Проблемы медицины и биологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Кемерово; 2018:41.
9. Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в изучении состояния микроциркуляторного русла у больных с опухолевыми заболеваниями гениталий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2006;5:34-39.
10. Аполихина И.А., Адикян В.М. Эпидемиологические аспекты недержания мочи. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2005;1:12.
11. Adjoussou SA, Bohoussou E, Bastide S, Letouzey V, Fatton B, deTayac R. Prévalence des troubles fonctionnels et associations anatomo-fonctionnelles chez les femmes présentant un prolapseus genital. Progrès en Urologie. 2014;24(8):511-517. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2013.11.015>.
12. Краснопольский В.И., Иоселиани М.Н., Рижинашвили И.Д., Слободянюк А.И. Современные аспекты хирургического лечения опущения и выпадения внутренних половых органов женщины. Акушерство и гинекология. 1990;8:58-60.
13. Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G, Svardsudd KF. Signs of genital prolapsed in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(2, Pt1):299-305.
14. Хапачева С.Ю., Артымук Н.В. Факторы риска дисфункции тазового дна и компьютерная программа его прогнозирования у женщин в послеродовом периоде. Медицина в Кузбассе. 2021;2:59-64.
15. Плиева Я.З., Бобкова М.В., Баранова Е.Е. Генетические аспекты пролапса гениталий. Акушерство и гинекология. 2016;7:11-16.
16. Вишневский Л.В., Акуленко Л.В., Касьян Г.Р., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Роль генов коллагеновых белков в развитии дисфункции тазового дна у женщин. Медицинская генетика. 2020;19(8):70-71.
17. Михельсон А.А., Лукьянова К.Д., Лазукина М.В., Варламова А.Л., Третьякова Т.Б., Вараксин А.Н., Константинова Е.Д., Маслакова Т.А. Ассоциация полиморфизма генов *COL1A1*, *ESR1* и *VDR* с риском развития дисфункции тазового дна у женщин после родоразрешения. Акушерство и гинекология. 2024;5:82. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.18>.
18. Allen-Brady K, Chua JWF, Cuffolo R, Koch M, Sorrentino F, Cartwright R. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse. Int. Urogynecol. J. 2022;33(1):67-82. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04782-2>.
19. Дубинская Е.Д., Колесникова С.Н., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Союнов М.А., Костин И.Н., Сохова З.М. Полиморфизм гена NAT2 как предиктор рецидивов после хирургического лечения пролапса тазовых органов. Вестник РАМН. 2017;72(6):466-472.
20. Gunnemann A, Liedl B, Goeschen K. 25 Jahre Integraltheorie nach Petros: Was bleibt? Was kommt? [25 years of Integral Theory by Petros: What remains and what's next?]. Urologe A. 2017;Dec;56(12):1548-1558. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0521-2>. PMID: 29071395.
21. Wei JT, De Lancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. ClinObstetGynecol. 2004;Mar;47(1):3-17. <https://doi.org/10.1097/00003081-200403000-00004>.
22. Безменко А.А., Берлев И.В. Этиология и патогенез генитального пролапса. Журнал акушерства и женских болезней. 2011;60(1):129-138.
23. Устюжина А.С., Солодилова М.А., Полоников А.В., Пахомов С.П., Шокирова У.Г. Признаки дисплазии соединительной ткани у женщин с пролапсом гениталий. Акушерство, гинекология и репродукция, 2021;15(1):32-40.
24. Кириленко В.П., Небышинец Л.М., Святошик Н.С. Роль и значение соединительной ткани в репродуктологии. Медицинские новости. 2023;4:3-10.

25. Nikolova G, Lee H, Berkovitz S, Nelson S, Sinsheimer J, Vilain E. Sequence variant in the laminin gamma1 (LAMC1) gene associated with familial pelvic organ prolapsed. *Hum Genet.* 2007;120:847-856.
26. Нафтулович Р.А., Ящук А.Г., Алакаева Д.Р., Хусаинова Р.И. Значение наследственных факторов в возникновении пролапса тазовых органов. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(1):22-26.
27. 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):130-136. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20240216>.
28. 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. <https://doi.org/10.26442/20751753.2025.7.203334>.
29. Martins Kde F, Bella ZI, da Fonseca AM. Evaluation of demographic, clinical characteristics, and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(7):1325-1328.
30. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T, Giri A, Jerome RN, Wu JM. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(4):326-35.
31. Вишневский Д.А., Касян Г.Р., Акуленко Л.В., Шарова Е.И., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018;2:113-117.
32. Nguyen AD, Itoh S, Jeney V, Yanagisawa H, Fujimoto M, Ushio-Fukai M, Fukai T. Fibulin-5 is a novel binding protein for extracellular superoxide dismutase. *Circ. Res.* 2004;95(11):1067-1074.
33. Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, Hornstra I, Csiszar K, Marinis SI, Keller P, Word RA. Pelvic organ prolapse in Fibulin-5 knockout mice: pregnancy change in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *Am J Pathol.* 2007;170(2):578-589.
34. Chin K, Wieslander C, Shi H, Balgobin S, Montoya TI, Yanagisawa H, Word RA. Pelvic organ support in animals with partial loss of fibulin-5 in the vaginal wall. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.015279360>.
35. Макаров О.В., Камоева С.В., Хаджиева М.Б., Иванова А.В., Чумаченко А.Г., Абилов С.К., Сальникова Л.Е. Связь полиморфизма гена *fbln5* с риском развития пролапса тазовых органов у женщин с травмами мягких родовых путей. *Акушерство и гинекология.* 2015;1:42-50.
36. Хаджиева М.Б., Камоева С.В., Иванова А.В., Абилов С.К., Сальникова Л.Е. Полиморфизм генов, контролирующих процессы эластогенеза, и риск развития пролапса тазовых органов у женщин. *Генетика.* 2015;51(10):1191.
37. Kerkhof MH, Hendriks L, Brolmann HA. Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse: a review of the current literature. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20(4):461-474.
38. Skorupski P, Jankiewicz K, Miotła P, Marczak M, Kulik-Rechberger B, Rechberger T. The polymorphisms of the MMP-1 and the MMP-3 genes and the risk of pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2013;24:1033-1038.
39. Хадзаян М.Л., Радзинский В.Е., Донников А.Е. Роль генетических полиморфизмов MMP и TIMP в генезе пролапса гениталий. *Медицинский вестник Юга России.* 2017;8(4):82-87.
40. Русина Е.И., Беженар В.Ф., Иващенко Т.Е., Пакин В.С., Баранов В.С. Особенности полиморфизма генов MMP1, MMP3 и PAI1 у пациенток с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. *Акушерство и гинекология.* 2014;9:63-68.
41. Сухих Г.Т., Данилов А.Ю., Боташева Д.А. Роль иммуногистохимических и генетических факторов в уточнении этиологии и патогенеза пролапса гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012;12(2):47-50.
42. Гречканев Г.О., Аветисян Е.А., Старкина О.В. Генетические предикторы пролапса тазовых органов у женщин: версии и контрверсии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022;22(4):55-66.
43. Безменко А.А., Староверова А.С. Тазовые дисфункции у женщин как следствие анатомо-функциональных изменений тазового дна во время беременности и отражение адаптации к родам. *Гинекология.* 2024;26(4):326-330. <https://doi.org/10.26442/20795696.2024.4.203015>.
44. Грищук М.П., Лысенко О.В., Никитин С.В., Леонова Е.А., Орлов И.В. Особенности транскриптомной активности полиморфизмов генов цитокинов при беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2025;30(2):50-56. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2025_30_2_50.