

Роль генетичних порушень у розвитку пролапсу геніталій у жінок

Г. Є. Важова

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: встановити роль генетичних порушень у розвитку пролапсу геніталій.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети в дослідження були включені 200 пацієнок, які проходили обстеження і лікування з приводу пролапсу тазових органів та іншої гінекологічної патології, а також пацієнтки без пролапсу тазових органів. Усі пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи: до основної групи включено 100 пацієнок з пролапсом тазових органів, до другої (контрольної) групи – 100 жінок. Усі пацієнтки кожної клінічної групи у свою чергу були розділені на три підгрупи залежно від вікового періоду: репродуктивний (25–45 років), перименопаузальний – з 46 років до менопаузи і через два роки після неї (46–55 років), постменопаузальний – від моменту настання менопаузи до 65 років.

Окрім загальноприйнятих клінічних і додаткових методів дослідження всім пацієнткам було проведено генотипування, а саме: у пацієнок основної і контрольної групи порівнювали частоту виявлення поліморфних аллелей генів FBLN5 і LOXL1, а також ділянки хромосоми 9q21.

Результати. У рамках дослідження було проведено аналіз зв'язку поліморфних варіантів генів FBLN5 і LOXL1 не лише з пролапсом тазових органів, а й жінок із стресовим нетриманням сечі і хронічною венозною недостатністю. Вибірка була розділена на дві підгрупи: 1-а підгрупа зі стресовим нетриманням сечі і 2-а підгрупа з хронічною венозною недостатністю.

Також виконано статистичний аналіз 11 вивчених сайтів генів FBLN5 і 2 сайтів гена LOXL1 з поправкою на вік, індекс маси тіла (наявність цистоцеле для вибірки зі стресовим нетриманням сечі). Були отримані наступні результати. Серед жінок із стресовим нетриманням сечі були виявлені алелі rs2498841–T і rs2430369–C гена FBLN5, які частіше зустрічалися у пацієнок основної групи, ніж контрольної групи.

Висновки. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що генетична варіабельність обох ключових генів, контролюючих процеси синтезу і деградації еластичних волокон, FBLN5 і LOXL1, впливає на ризик розвитку пролапсу тазових органів. Цей ефект був найсильніше виражений у пацієнок, що мають двоє і більше пологів через природні пологові шляхи в анамнезі.

Отримані дані дозволяють передбачити, що паритет – важливий провокуючий чинник пролапсу тазових органів, а гени FBLN5 і LOXL1 відіграють важливу роль у відновленні ослабленого в результаті пологів через природні пологові шляхи зв'язкового апарату. Однією з найцікавіших і важливіших знахідок цього дослідження є вплив генетичної варіабельності в генах FBLN5 і LOXL1 на комплекс часто супутніх захворювань з вираженим сполучно-тканинним компонентом пролапсу тазових органів.

Ключові слова: пролапс геніталій, генетичні порушення, патогенез.

На думку більшості дослідників, зростання захворюваності пролапсом геніталій (ПГ) останніми роками нестримно збільшується [1, 2] і становить у структурі гінекологічної патології від 1,7% до 28%, а у жінок репродуктивного віку ПГ – 50,3%, серед них пацієнок до 30 років – 10,1%, від 30 до 45 років – 40,2% [3, 4]. Дотепер точаться суперечки про відносний внесок різних чинників у розвиток ПГ. Доведеними причинами розвитку ПГ є старіння, менопауза, паритет, пошкодження тканин м'яких пологових шляхів під час пологів, важка фізична праця, захворювання дихальної системи, хронічні закрепи. ПГ може бути одним із проявів несистемної дисплазії сполучної тканини (НДСТ) [5, 6].

Останніми роками у всьому світі ведуться дослідження з виявлення молекулярно-генетичних механізмів захворювань сполучної тканини (СТ), що належать до комплексу синдромів системної і НДСТ. До системної дисплазії СТ належать моногенні захворювання, що детермінуються мутаціями в генах, які контролюють зоргема формування первинної структури колагену і компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). Мутації в генах FBLN5, LOXL1, FBLN3, MMP9, COL3A1 обумовлюють розвиток спадкових патологій, пов'язаних з неспроможністю СТ (FBLN5 – синдром млявої шкіри і вікова дегенерація макули, LOXL1 – ексфоліантний синдром, FBLN3 – колоїдна дистрофія сітківки Дойна, COL3A1 – синдром Елерса-Данлоса (патологічна рухливість в суглобах, гіпереластичність шкіри), MMP9 – метафізарна дисплазія) [7, 8].

За наявності цих патологій часто спостерігається також підвищений ризик розвитку ПГ. Проте у переважній більшості жінок з ПГ це захворювання є багатофакторним, тобто обумовленим поєднанням несприятливих чинників (клінічних, поведінкових і генетичних). Якщо мутації в генах, визначальна структура і склад колагену та еластину детермінують важкі спадкові патології СТ, то поліморфні варіанти в цих самих генах можуть бути асоційовані зі схильністю до даних захворювань. У жінок з ПГ показана зміна рівня експресії відповідних білків FBLN5, LOXL1, MMP9, COL3A1 [9, 10].

На сьогодні дослідження ролі гермінальної варіабельності в генах, контролюючий синтез і деградація компонентів СТ піхви поки нечисленні, а результати суперечливі [11, 12].

З огляду на це, проблема визначення генетичних чинників ризику розвитку пролапсу тазових органів (ПТО) і дисфункції тазового дна залишається актуальною і вимагає подальшого вивчення.

Мета дослідження: встановлення ролі генетичних порушень у розвитку пролапсу геніталій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети в дослідження були включені 200 пацієнок, які проходили обстеження і лікування з приводу ПТО та іншої гінекологічної патології, а

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

також пацієнтки без ПТО. Усі учасниці дослідження були розподілені на дві клінічні групи:

- основна група – 100 пацієнток із ПТО,
- друга (контрольна) група – 100 жінок.

Усі пацієнтки кожної клінічної групи зі свого боку були розподілені на три підгрупи залежно від вікового періоду:

- репродуктивний (25–45 років),
- перименопаузальний – з 46 років до менопаузи і через два роки після неї (46–55 років),
- постменопаузальний – від моменту настання менопаузи до 65 років.

Критерії включення у дослідження:

- вік від 26 до 65 років,
- наявність опущення і випадіння внутрішніх статевих органів II–IV стадії ПТО (POP-Q, ICS, 2006 р.),
- відсутність важких соматичних захворювань,
- добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вік менше 26 і більше 65 років,
- важкі соматичні захворювання,
- психічні захворювання,
- добровільна відмова від участі в дослідженні,
- онкологічні захворювання,
- загострення хронічних запальних захворювань,
- середній і важкий ступінь ДСТ.

Відповідно до поставленої мети було проведено обстеження пацієнток з проведенням як загальноклінічних, так і спеціальних методів. Була використана єдина схема, що включає з'ясування скарг, збір анамнестичних даних, огляд, оцінювання гінекологічного статусу. Виявлення ознак ДСТ здійснювали відповідно до критеріїв оцінки малих ознак ДСТ. Ступінь тяжкості прояву ознак ДСТ оцінювали в балах:

- до 9 балів – легкий ступінь,
- від 10 до 16 – середній ступінь тяжкості,
- від 17 і вище – важкий ступінь.

Окрім загальноприйнятих клінічних і додаткових методів дослідження усім пацієнткам було проведено генотипування: у пацієнток основної і контрольної груп порівнювали частоту зустрічання поліморфних алелей генів FBLN5 і LOXL1, а також ділянки 9q21.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для виявлення ролі гермінальної мінливості в генах, що контролюють еластогенез, був проведений аналіз однонуклеотидних поліморфних варіантів rs2165241 і rs2304719 в гені LOXL1 і rs2430347 і rs2430339, rs2284337, rs2430369 в гені FBLN5. Асоціативні ефекти оцінювали методом множинної логістичної регресії з урахуванням клінічних чинників ризику: віку, індексу маси тіла, паритету і пошкоджень тканин м'яких пологових тканин під час пологів. Значущі ефекти були отримані для ризикових генотипів rs2304719–T/T гена LOXL1 і rs2284337–G/G–G/A гена FBLN5 і одного з гаплотипів (сукупність алелей на локусах однієї хромосоми, зазвичай досліджуваних разом) гена LOXL1, але не гена FBLN5.

Згідно з даними літератури, число пологів через природні пологові шляхи є важливим чинником ризику розвитку опущення тазових органів. У нашій вибірці високий паритет також був основним чинником ризику розвитку ПТО.

Генотиповий аналіз виконували у вибірках, стратифікованих по числу пологів (0–1 пологи і 2 або більше пологів). У цей аналіз були включені варіанти rs2165241 і rs2304719 гена LOXL1, а також знов вивчені (rs2430347, rs2430339, rs2284337, rs2430369) і досліджені в попередній роботі нашого колективу (rs12586948, rs929608, rs2018736, rs12589592, rs2474028, rs2498841, rs2245701) гена FBLN5. Раніше дослідження генетичних асоціацій через число пологів не виконувалося. Значущі ефекти були отримані для варіантів rs2304719 гена LOXL1 і rs2474028, rs12589592, rs2018736 гена FBLN5.

Поєднання декількох варіантів у рамках одного гена, що асоціюються з ризиком розвитку захворювання, може вважатися додатковим свідченням залученості гена в патогенез захворювання. Гаплотиповий аналіз у групах, сформованих залежно від числа пологів, продемонстрував, що гаплотип гена FBLN5 rs2474028(T)–rs12589592(G)–rs2018736(C) асоційований із ПТО у групі з числом пологів більше двох становить OR=2,29, 95% ДІ: 1,14 – 4,60 [P =0,021].

Експресія генів у різних тканинах і навіть в різних сайтах одних і тих самих тканин може істотно відрізнятись. Різні форми ПТО можуть більшою чи меншою мірою залежати від певних клінічних чинників і коморбідних розладів. З урахуванням вищевикладеного був виконаний аналіз ролі вивчених поліморфних варіантів генів FBLN5 і LOXL1 через розвиток окремих форм ПТО. Найбільш виражений ефект був отриманий для rs2304719 гена LOXL1, мінорний алель якого був асоційований з цистоцелею, і величина ефекту приблизно відповідала такій для цілої групи з ПТО (для цистоцеле P = 0,057, OR = 1,64, скорр 95% ДІ: 1,16–2,32; для всієї групи з ПТО P = 0,051, OR = 1,79, 95% ДІ 1,19–2,70).

Отже, ефект у всій групі був обумовлений переважно ефектом у підвибірці з цистоцелею. Результати генетичного аналізу, виконаного для окремих форм ПТО, коваріювали, що ефекти, отримані при обліку клінічних чинників ризику як коваріант у множинній логістичній регресії, виявляються більш вираженими, що може свідчити про біологічну релевантність даних.

Далі ми проаналізували генотипову залежність частоти зустрічання декількох форм ПТО (елонгація шийки матки, ПТО з переважанням цистоцелею, ПТО з переважанням ректоцелею, неспроможність м'язів тазового дна) одночасно. Число форм ПТО для кожної пацієнтки варіювало від 0 (для контролю) до 4. Носійство алеля T rs2304719 гена LOXL1 було пов'язане з більшою вірогідністю одночасного розвитку декількох форм ПТО.

Для перевірки асоціації ділянки хромосоми 9q21 з ПТО у сім'ях європеоїдів нами було вивчено шість таргетних SNPs, розташованих на ділянці хромосоми 9q21 (rs12237222, rs11139451, rs12551710, rs4077632, rs2807303, rs2777781). Це дослідження дозволило виявити ризиковий алель rs12237222–G, частота зустрічання якого у ході аналізу без корекції на клінічні чинники ризику була вища в групі пацієнток з ПТО, ніж у контрольній групі (домінантна модель, P = 0,023, OR = 1,57, 95% ДІ: 1,06–2,31). При скоректованому аналізі аналогічний ефект не спостерігався (P = 0,12, OR = 1,41, 95% ДІ: 0,91–2,18). Проте гаплотип rs2777781(A) – rs12237222(G) частіше зустрічався в групі з ПТО, ніж у контролі, навіть при обліку клінічних чинників ризику.

Нами вивчено розподіл числа виявлених ризикових алелей генів FBLN5 (rs12589592–G, rs2018736–C), LOXL1 (rs 2304719–T) і ділянки хромосоми 9q21

(rs2237222–G). У всіх підгрупах носіїв 4 і більше ризикових алелей число жінок з ПТО переважало, ефект був стабільним ($P = 0,00035$, $OR = 1,96$, 95% ДІ: 1,36–2,82).

У рамках нашого дослідження ми проаналізували зв'язок поліморфних варіантів генів FBLN5 і LOXL1 не лише з ПТО, але і з СНМ і з хронічною венозною недостатністю. Наша вибірка була розділена на дві підгрупи:

- 1) підгрупа із СНМ
- 2) підгрупа з хронічною венозною недостатністю.

Далі був виконаний статистичний аналіз 11 вивчених сайтів генів FBLN5 і 2 сайтів гена LOXL1 з поправкою на вік, індекс маси тіла (і наявність цистоцеле для вибірки з СНМ). Були отримані наступні результати. Серед жінок із СНС були виявлені алелі rs2498841–T і rs2430369–C гена FBLN5, які частіше зустрічалися у пацієнток основної групи, ніж у контрольній групі.

Отримані результати за асоціацією поліморфних варіантів генів FBLN5 і LOXL1 з окремими захворюваннями СТ дозволили передбачити, що ці самі варіанти можуть бути асоційовані з розвитком пліурিপатології. Ми провели аналіз залежності числа патологій СТ від генотипів FBLN5 і LOXL1. Число форм прояву СТ у нашій вибірці найбільшою мірою було асоційоване з мінорним алелем rs2304719–T (домінантна модель) гена LOXL1 ($P = 0,0029$).

Для поліморфних варіантів гена FBLN5 також були отримані значущі асоціативні ефекти з числом патологій СТ. До алелей, пов'язаних з підвищеним ризиком розвитку пліурипатології, належать rs12586948–A ($P = 0,03$), rs2284337–A ($P = 0,012$), rs2498841–T ($P = 0,028$), rs2430369–C ($P = 0,01$).

ВИСНОВКИ

Отже, в проведеному дослідженні зазначено, що генетична варіабельність обох ключових генів, які контролюють процеси синтезу і деградації еластичних волокон, FBLN5 і LOXL1, впливає на ризик розвитку ПТО. Цей ефект був найсильніше виражений у пацієнток, що мають двоє і більше пологів через природні пологові шляхи в анамнезі.

Отримані дані дозволяють передбачити, що паритет – важливий прововуючий чинник ПТО, а гени FBLN5 і LOXL1 відіграють важливу роль у відновленні ослабленого в результаті пологів через природні пологові шляхи зв'язкового апарату.

Однією з найцікавіших і важливіших знахідок цього дослідження був вплив генетичної варіабельності в генах FBLN5 і LOXL1 на комплекс часто супутніх захворювань з вираженим сполучно-тканинним компонентом ПТО. Виявлені результати дозволяють розглядати варіанти в генах FBLN5, LOXL1 і на ділянці хромосоми 9q21 як кандидати для включення в молекулярно-генетичний діагностикум для оцінювання схильності до ризику розвитку ПТО.

Role of genetic violations in development of pelvic organ prolapse for women

G. E. Vazhova

The objective: to set the role of genetic violations in development of pelvic organ prolapse.

Materials and methods. For the decision of the put purpose in research were included 200 patients, passing inspection and treatment concerning pelvic organ prolapse organs and/or other gynaecological pathology, and also patients without pelvic organ prolapse. All patients parted on two clinical groups: was a basic group made by 100 patients with pelvic organ prolapse, second group – 100 patients is a control group. All patients of every clinical group in same queue parted on

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

3 sub-groups depending on the age-related period: reproductive (25–45 years), perimenopausal – from 46 years to menopause and in two years after it (46–55 years), postmenopausal– from a moment the offensive of menopause to 65 years.

Except for the generally accepted clinical and additional methods of research to all patients it was conducted genotyping on genes to the candidates: for the patients of basic and control group frequencies of met of polymorphic alleles of genes of FBLN5 and LOXL1 were compared, and also area of chromosome 9q21.

Results. Within the framework of our research we analysed connection of polymorphic variants of genes of FBLN5 and LOXL1 not only with pelvic organ prolapse but also with a stress incontinence of urine and with chronic venous insufficiency. A present for us selection parted on two sub-groups: 1) sub-group with a stress incontinence of urine and 2) sub-group with chronic venous insufficiency.

A statistical analysis was further executed 11 studied sites of genes of FBLN5 and 2 sites of gene of LOXL1 with an amendment on age, body mass index (and presence of cystocele for a selection with a stress incontinence of urine). We got next results. Among women with a stress incontinence of urine alleles of rs2498841-T and rs2430369-C gene of FBLN5 were exposed, which more frequent met for the patients of basic group, what in a control group.

Conclusions. It is thus retined in the conducted research, that genetic variability of both key genes, supervisory the processes of synthesis and degradation of elastic tissue, FBLN5 and LOXL1, influences on the risk of development of pelvic organ prolapse. This effect was most strongly expressed for patients, having two and more than births through natural birth canal in anamnesis. Findings allow to suppose that a parity is important provoking pelvic organ prolapse factor, and the genes of FBLN5 and LOXL1 play an important role in renewal weak as a result of births through the natural birth canal of ligamentary vehicle.

One of the most interesting and important finds of this work is influence of genetic variability in the genes of FBLN5 and LOXL1 on the complex of often concomitant diseases with the expressed connecting-tissue component of pelvic organ prolapse.

Keywords: *pelvic organ prolapse, genetic violations, pathogeny.*

Відомості про автора

Важова Ганна Євгенівна – Національній університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0009-0003-2430-1166; e-mail: a.e.vazhova@gmail.com

Information about the author

Vazhova Hanna E. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev
ORCID: 0009-0003-2430-1166; e-mail: a.e.vazhova@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdelnoor M, Staff AC, Kulseng-Hanssen S. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence. *Int Urogynecol.* 2019;31:179-86.
2. Bortolini MA, Drutz HP, Lovatsis D, Alarab M. Vaginal delivery and pelvic floor dysfunction: current evidence and implications for future research. *Int Urogynecol.* 2020;31(8):1025-30.
3. Bucknor A, Egeler SA, Chen AD, Chattha A, Kamali P, Brownstein G, et al. National Mortality Rates Borstad E,
4. After Outpatient Cosmetic Surgery and Low Rates of Perioperative Deep Vein Thrombosis Screening and Prophylaxis. *Plast Reconstruct Surg.* 2018;142(1):90-8.
5. Bugge C, Adams EJ, Gopinath D, Stewart F, Dembinsky M, Sobiesuo P, Kearney R. Pessaries (mechanical devices) for managing pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020 18 November. [Internet]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004010.pub4>
6. Campagna G, Panico G, Vacca L, Caramazza D, Gallucci V, Rumolo V, et al. Laparoscopic sacral colpopexy for pelvic organ prolapse recurrence after transvaginal mesh surgery. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;248:222-6.

7. Chaliha C. Postpartum pelvic floor trauma. *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(6):474–9.
8. Chantereau P, Brieu M, Kammal M. Mechanical properties of pelvic soft tissue of young women and impact of aging. *Int Urogynecol.* 2019;30:1–7.
9. Chen B, Wen Y, Wang H, Polan ML. Differences in estrogen modulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-1 expression in cultured fibroblasts from continent and incontinent women. *Am Obstet Gynecol.* 2013;199(1):59–65.
10. Chow D, Rodriguez LV. Epidemiology and prevalence of pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urol.* 2013;23(4):293–8.
11. Connell KA, Guess MK, Chen H. HOXA11 is critical for development and maintenance of uterosacral ligaments and deficient in pelvic prolapse. *Clin Invest.* 2018;128(3):1050–5.
12. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. Rationale for the study methods and design of the epidemiology of lower urinary tract symptoms (EpiLUTS) study. *BJU Int.* 2019;114(3):348–51.
13. Crepin G, Cosson M, Lucot JP. Genital prolapse in young women: a topical issue. *Acad Natl Med.* 2017;197(4-5):827–36.