

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 1

**Оптимизация
предоперационной подготовки
перед реконструктивно-пластическими
операциями в гинекологии**

СОВРЕМЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН

Камоева С.В., Савченко Т.Н., Иванова А.В., Абаева Х.А.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме: представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме пролапса тазовых органов (ПТО) у женщин и его генетическим аспектам. Согласно литературным данным, выявлена связь ПТО с рядом одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) на хромосоме 9q21, которые участвуют в формировании эластического волокна соединительной ткани (СТ). Выявлены ассоциации полиморфизма генов фибулина-5 (FBLN5) и лизилоксидазоподобного фермента 1 (LOXL1), а также их связь с ПТО. Исходя из литературных источников, исследования, направленные на выявление генетической природы ПТО, носят незаконченный характер и важны для выявления групп риска, имеющих предрасположенность к ПТО, выбора оптимальной тактики ведения пациентов группы риска и с начальными стадиями ПТО.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, полиморфизм генов FBLN5, LOXL1, SNP 9q21.

Пролапс тазовых органов (ПТО) – это мультифакторное заболевание с аддитивным вкладом причин, синдромальным характером, различными сроками манифестации и течением, высоким уровнем фенотипической гетерогенности, определяемой взаимодействием генов, а также влиянием факторов внешней среды [15]. Рост заболеваемости пролапсом гениталий (ПГ), наблюдаемый в последние годы во всем мире, по мнению большинства исследователей, приобретает масштаб скрытой эпидемии [40,10,12]. В структуре гинекологической патологии, по данным различных авторов, ПТО занимает от 1,7 до 28% больных, у женщин после 40 лет цифры достигают 34,7% [5,12]. По данным В.И. Краснопольского с соавт., 2006; Л.В. Адамян с соавт., 2006, удельный вес ПГ среди гинекологических нозологий в отделениях оперативной гинекологии высокопрофилированных учреждений в России составляет 28-38,9% [1,9], а в странах Европы, по данным Е.С.

Samuelsson et al., 1999, – 30,8% [39], в странах Ближнего Востока по данным М.Е. Deeb et al., 2003; Т.Ю. Смольновой, – 2009, 19,9-49,6% [15,21]. В Северной Африке (Египет), Восточной Африке (Гамбия) частота ПГ среди гинекологических заболеваний составляет 46-56% и занимает 2-е место в показаниях к гистерэктомии после разрыва матки в родах [41].

На сегодняшний день многолетние дискуссии об этиологических аспектах ПТО до сих пор не привели к единому консенсусу. Несомненно лишь то, что заболевание является полиэтиологичным, и споры ученых касаются лишь доминирующей роли каждого из факторов [11]. В последние годы многие исследователи большое внимание уделяют изучению патогенеза и факторов риска возникновения ПТО. Krissi Haim et al., 2010, считают, что решающими факторами в развитии ПТО являются денервация мышц тазового дна во время родов через естественные родовые пути, генетические факторы и старение организма [24].

S.W Bai et al., 2002; В.И. Краснопольский и соавт., 2003; X. Liu et al., 2004, провели исследования, которые доказали, что патогенез ПТО связан с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), а степень тяжести заболевания и сроки его возникновения находятся в прямой зависимости от выраженности клинических проявлений ДСТ на экстрагенитальном уровне [33,17,8].

Межклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс (ЭЦМ) СТ является мультикомпонентной системой, основными компонентами которого является эластин, коллаген, гликозаминогликаны (ГАГ). Процесс образования эластиновых волокон катализируется ферментом лизилоксидазой (ЛОХ). Эластин придает ткани свойство эластичности – обратимого растяжения без дополнительной затраты энергии. Такое свойство очень важно для реализации детородной функции, так как обеспечивает адаптацию тканей к значительному растяжению во время беременности и родов, а также последующую их инволюцию в послеродовом периоде. Коллагеновые волокна экстрацеллюлярного матрикса в структурах поддерживающего аппарата органов малого таза в основном образованы коллаген-

ном I (определяет механическую прочность ткани) и III типов. Основным фибриллярным коллагеном влагалища является коллаген III типа, а связочный аппарат органов малого таза представлен коллагеном I и III типов [3,46]. По данным Y.C. Chou et al., 2003; А.Г. Ящук, 2008, при анализе вагинальной эпителиальной ткани у больных с пролапсом в сравнении с таковой в контрольной группе выявлено уменьшение общего содержания коллагена до 25%. Обнаружено усиление коллагенолитической активности, что приводит к потере коллагена в тканях у больных с пролапсом [18,16].

Все больший интерес во всем мире в последние годы вызывают исследования по выявлению молекулярно-генетической природы заболеваний СТ, которые связаны с мутациями в генах, изучением формирования первичной структуры коллагена и эластина, компонентов ЭЦМ, а также многочисленных ферментов, принимающих участие во внутриклеточном и внеклеточном созревании коллагена, фибриллогенезе, образовании коллагеновых волокон [14,32,44].

Существует ряд генов и локусов, которые можно рассматривать в качестве возможных кандидатов, участвующих в патогенезе ПГ. По данным Т.И. Кадуриной, 2000; М. Kirsi Rinne et al., 2001, мутации генов, отвечающих за синтез волокон, могут быть самыми разнообразными и присутствовать в самых разных генах. В результате мутаций цепи коллагена формируются неправильно, происходят такие изменения в структуре генов, как делеция, инсерция, точковые мутации. Получаются так называемые аномальные тримеры коллагена, которые не выдерживают должных механических нагрузок. Такие же изменения происходят в генах, кодирующих структуру эластина. Клиническая картина определяется количеством и типом мутаций [6,28].

На данный момент более изучена структура и функции коллагена. Исследователи Т.И. Кадурина, 2000; А.Г. Ящук, 2008, при изучении коллагена I типа (Col1), расположенного на хромосоме 17 в области q21.3-22, обнаружили, что он придает механическую прочность и выполняет морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию и дифференцировку клеток и определяя их секреторную и синтетическую активность [6,16]. А.Г. Ящук, 2008, было выявлено, что в первом интроне гена Col1A1 имеется сайт узнавания транскрипционного фактора Spl, в котором возможна замена основания G на T и возникает аллель Col1A1*s, функциональная активность которого составляет не более 16% от нормального [16]. К. Kivirikko, 2001; А.Г. Ящук, 2008, установили, что коллаген III типа состоит из трех одинаковых цепей $\alpha 1$ и кодируется геном коллагена III типа – $\alpha 1$ (Col3A1), локализованным на хромосоме 2 в области q24.3-q31. Существуют выраженные этнические различия по распространенности частоты инсерционной мутации Alu в популяциях [16,29].

Протеогликан люмикан (ген LUM) и белок фибромодулин (ген FMOD) влияют на формирование цепей коллагена. Эксперименты на животных указывают, что делеции этих генов приводят к симптомам, напоминающим болезнь Элерса-Данло и другие заболевания СТ человека [27]. M.W. Söderberg et al., 2009, исследовали биоптат парауретральной ткани, которая была выполнена у 15 женщин с ПТО: 6-пременопаузального периода и 9-постменопаузального периода. С помощью полимеразной цепной реакции у всех женщин с пролапсом было выявлено снижение экспрессии гена FMOD в сравнении с контролем [43].

Также изучалось влияние матриксных металлопротеиназ (ММР) на развитие ПТО [48]. W.D. Shingleton et al., 1996, выявили связь несбалансированного протеолиза компонентов ЭЦМ, порождаемого избыточной активностью ММР, с рядом заболеваний (в т.ч. артрит, рак, атеросклероз, аневризм аорты и фиброз) [42]. D.D. Rahn et al., 2008, проводя исследования на популяции животных (мышей), которые обладают более коротким периодом жизни и латентным периодом заболевания, выявили связь беременности с увеличением активности ММР2, ММР9, что сопровождалось разрушением эластичных волокон в стенке влагалища [38]. А.Н. Апокина, 2012, впервые доказала, что риск рецидива ПТО увеличивают: генотип GG гена миозина (MYBP2), генотип CC гена лиминина (LAMC1), наличие аллеля T (CT, TT) гена ММР2 и аллеля G (AG, GG) гена ММР9 [2].

Эластиновые волокна защищены снаружи гликобелками микрофибрилл, которые включают фибриллины (гены FBN1, FBN3), фибулины (гены FBLN1, FBLN2, FBLN4, FBLN5) и эмилины (гены EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EMILIN4). У мышей с делецией гена EMILIN1 определяется повышенное кровяное давление вследствие возрастающего сопротивления в периферийной сосудистой системе и суженного просвета сосудов [49].

Фибулины (Fbln) – белки межклеточного матрикса, которые находятся в крови, базальных мембранах и строме многих тканей. Они ассоциированы с различными компонентами внеклеточного матрикса, такими как фибронектин, ламинин, эластин, протеогликаны, коллагены и т.д. Fbln стабилизируют внеклеточный матрикс и участвуют в его развитии и организации. В процессе эмбриогенеза фибулин-5 (Fbln-5) участвует в организации эластиновых волокон, связывая тропоэластин и белок, подобный лизилоксидазе 1 (LOXL1) [7,33]. В семействе фибулинов известно 7 «членов», характеризующихся последовательно повторяющимся кальций-связывающим эпидермальным фактором роста – как основа, и «С» – концевым фибулиновым рецептором [20]. Интересный факт, нулевые мутации по FBLN1 приводят к пренатальной смерти от обширных кровоизлияний из-за дефектных эндотелиальных клеток [30]. Недавно McLaughlin et al., 2007, сообщили, что FBLN3 оказывает влияние на целостность эластических волокон фасций СТ. У FBLN3-

дефицитных мышей (FBLN3^{-/-}) развивалось раннее старение и грыжи передней брюшной стенки, число которых увеличивалось с возрастом [35]. Дефицит FBLN4 также ассоциирован со смертью экспериментальных животных (мышей) вскоре после рождения из-за глубоких дефектов в строении эластических волокон в легких и сосудах [35,36]. Интересно также отметить, что более чем у 90% FBLN5^{-/-} мышей развивается ПТО к двадцатинедельному возрасту (срок жизни до 3 лет, чаще 1-2 года). Продолжающиеся исследования показали, что Fbln-5, вероятно, главный матриксный белок влагилицной стенки, однако и другие Fbln также могут играть важную роль в развитии ПТО [35]. Некоторые наследственные варианты cutis laxa ассоциированы с мутациями в гене FBLN5, микрофибриллярного белка, располагающегося вдоль поверхности эластических волокон в местах их контактов с мембранами клеток и играющего очень важную роль в развитии и ремоделировании сосудов. FBLN5 экспрессируется в больших количествах в легких, что делает объяснимым его роль в ремоделировании сосудов ациноса. Ученым удалось вывести породу мышей, у которых отсутствовал ген FBLN5, и в результате, несмотря на то, что большинство мышей доживали до взрослого возраста, у них отмечался целый набор отклонений от нормального развития, включая проблемы с кожей, изменения аорты и других кровеносных сосудов. Ученые отмечают, что необходимо проведение дополнительных исследований для установления других функций FBLN5 различных локализаций [35]. P. Takacs et al., 2009, выдвинули гипотезу, что экспрессия FBLN5 уменьшена и во влагилице при ПТО. Проверив эту гипотезу, авторы использовали образцы слоев вагинальной стенки у женщин с пролапсом или без пролапса передней стенки для определения экспрессии FBLN5. В результате было отмечено, что экспрессия гена FBLN5 значительно снижена во влагилицных тканях у женщин с пролапсом передней стенки влагилица по сравнению с женщинами без пролапса [45]

При выполнении эксперимента на животных, заключающегося в растяжении влагилица (имитация родов) у FBLN5^{-/-} мышей, отмечено быстрое прогрессирование ПТО, которое в последствии никогда уже не устранялось [19,22]. По данным Una Lee et al., 2008, отсутствие матриксного белка Fbln5 у мышей во влагилицной стенке приводит не только к аномальному эластогенезу, но и к увеличению протеазной активности, которая предшествует проявлению ПТО в эксперименте [47]. По другим данным D.D. Rahn et al., 2008, у мышей, лишенных матриксного белка Fbln5, растяжение стенок влагилица во время родов приводит к ускорению развития ПТО [38].

С возрастом эластичное волокно стареет, теряется эластичность тканей в организме. M. Hirai et al., 2007, выявили, что путем простого добавления полученного в лабораторных условиях белка, известного как Fbln5, в среду, содержащую человеческие фибробласты

кожи, можно вызвать образование эластичного волокна. Однако молекулярный механизм, с помощью которого Fbln5 способствует эластогенезу, остается неизвестным [30,25]. В результате еще одного исследования с целью изучения белка Fbln5 и LOXL1, которые играют существенную роль в синтезе и сборке эластичных волокон, было выявлено снижение экспрессии FBLN5 и повышенная экспрессия M-PHK LOXL1 в крестцово-маточных связках у больных с ПТО, что свидетельствует о дефектах в синтезе эластина [49].

P.G. Drewes et al., 2007, не так давно разработали две модели мышей с нулевыми мутациями (-/-) генов, связанных с синтезом и объединением эластических волокон (FBLN5 and LOXL1) [22]. Интересно также, что у этих мышей рано развиваются эластинопатии (эмфизема, морщинистая кожа, сосудистые отклонения и т.д.), ПТО развивается только когда животные перенесли вагинальные роды [22].

Важным ферментом для синтеза соединительной ткани является лизилоксидаза (LOX). LOX и LOXL1 осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, таким образом усиливая механическую прочность фибрилл [23,26,39,40]. Процессы внутриклеточного биосинтеза LOX и транспорта фермента в ЭЦМ происходят в тесной взаимосвязи с процессами циркуляции ионов Cu [4,31]. Нарушение транспорта меди во внеклеточном матриксе СТ может быть обусловлено мутацией в гене ATP7A, кодирующем Cu-транспортирующую АТФазу, мутация является X-сцепленной, наследуемой по рецессивному типу. У LOXL1^{-/-} мышей наблюдаются аномалии опорно-двигательной системы (остеопорозоподобные поражения костной ткани, ломкость костей, деформации суставов), рыхлость кожи, патология дыхательной (бронхоэктазы) и сердечно-сосудистой систем (аневризмы сосудов) [4,13]. Таким образом, результатом низкой активности LOX является синтез несостоятельной СТ. Соответственно, условия, приводящие к уменьшению активности фермента, могут являться фоном для развития ПТО. Учитывая, что основным металлозависимым, а именно Cu⁺-зависимым ферментом СТ является LOX, низкая активность фермента N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) является предполагающим фактором снижения активности LOX, так как LOX и NAT имеют некоторые общие субстраты [4]. X. Liu et al., 2004, в эксперименте на мышах установили что у LOXL1^{-/-} мышей отсутствуют нормальные эластичные волокна в генитальном тракте после родов, у них развивается ПТО, эмфизема, синдром «вялой» кожи и сосудистые нарушения с сопутствующим накоплением тропоэластина. LOXL1 несет определенную функцию в процессе эластогенеза – служит в качестве «сшивающего» фермента для обеспечения пространственной конфигурации эластина, способствуя упругости волокон и тесно взаимодействует с Fbln5 [33]. По другим данным X. Liu, 2006; Georgia Ferrell et al., 2009, в проведенном исследова-

нии на животных в поколении LOXL1-/-мышей примерно у одной трети женских особей тяжелый ПТО развился уже после первого помета [23,34].

Ю.А. Дегтяревой, 2010, при анализе сочетания генотипов выявлена достоверно чаще встречающаяся комбинация «медленного» генотипа NAT2 с двойным «нулевым» генотипом по генам глутатион-8-трансфераз TI (GST TI) и глутатион-8-трансфераз MI (GST MI) при тяжелых стадиях ПТО по сравнению с ПТО начальных стадий. Результаты данного исследования показывают, что наличие у пациентки с ПТО сочетания генотипа, определяющего медленный тип N-ацетилирования и двойного «нулевого» генотипа по генам GST 77 и GST MI, является наиболее неблагоприятным прогностическим фактором течения заболевания, повышающим вероятность развития декомпенсированных стадий ПТО приблизительно в 15 раз. В этом исследовании получены противоположные результаты. Так, в группе ПТО частота генотипа 1G/1G MMP1 встречалась достоверно чаще, чем в популяционной выборке. При этом достоверных различий в частотах других генотипов по гену MMP1 при сравнении женщин с пролапсом и без него выявлено не было [4].

Пегги Нортон, доктор медицины из университета штата Юта школы медицины в Солт-Лейк-Сити, представил доказательства того, что, по крайней мере, 6 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в значительной степени связаны с ПТО. SNP были расположены на участках хромосом 4q21, 8q24, 9q22,

11q14, 15q11 и 21q22. [31,37]. Известны зарубежные публикации, в которых описаны исследования, где были определены новые SNP (NT_010194 (LOXL1): g.45008784A> C) в промоторной области гена LOXL1, который необходим для синтеза эластина. Исследования показали, что C-аллель имел значительно большую активность, чем основной A-аллель. Было выявлено, что SNP в промоторной области гена LOXL1 не вносят значительный вклад в риск ПТО [34]. Kristina Allen-Brady et al., 2009, генотипировали 70 женщин с умеренной и тяжелой степенью ПТО. Есть целый ряд генов на участке хромосомы 9q21, которые отвечают за функции белка мышц. Они включают в себя: TLE4 (Transducin-like Enhancer of Split 4 [MIM 605132]), TLE1 (Transducin-like Enhancer of Split 1 [MIM 600189]), UBQLN1 (Ubiquilin 1 [MIM 605046]), MAK10, и GOLM1. Выявилась связь генов, расположенных на хромосоме 9q21 с ПТО, стрессовым недержанием мочи, развитием грыж [31].

ПТО очень сложно изучить на женской популяции, так как заболевание возникает в молодом возрасте и медленно прогрессирует (развивается десятилетиями). Необходим поиск молекулярно-генетических факторов, влияющих на развитие ПТО, исследование их роли в патогенезе заболевания с целью изучения возможностей предотвращения его прогрессирования и развития тяжелых, в том числе и рецидивных форм пролапса.

Литература:

- 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.
- Апокина А.Н. Прогнозирование эффективности хирургической коррекции пролапса тазовых органов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2012; 25 с.
- Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Павлова Н.Г. и др. Под ред. Э.К. Айламазян. Пропалс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики. Пособие для врачей. СПб. 2010.
- Дегтярева Ю.А. Пропалс тазовых органов у женщин: факторы риска, прогнозирование клинического течения заболевания. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб. 2010; 24 с.
- Жданова М.С. Пропалс гениталий у женщин с дисплазией соединительной ткани, тактика ведения. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2009; 24 с.
- Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб. 2000; 270 с.
- Капустин А.Н. Роль матриксного белка фибулина-5 в регуляции функциональных свойств урокиназы. Автореф. дисс. канд. биол. наук. М. 2005; 20 с.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н. Опущение и выпадение влагалища и матки. Заболевание шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М. 2003; 367-396.
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., Петрова В.Д., Попов А.А., Чечнева М.А., Кашина Е.А., Краснопольская И.В., Муравьева Т.Г., Путиловский М.А., Хайруллина Д.М. Хирургическое лечение больных с опущением и выпадением внутренних половых органов и профилактика опущения купола влагалища после гистерэктомии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006; 6 (4): 66-71.
- Мусткиви Н.А. Коррекция пролапса гениталий лапароскопическим доступом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2010; 26 с.
- Озова М.М. Эффективность экстраперитонеального неофасциогенеза в лечении генитального пролапса. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2008; 18 с.
- Радзинский В.Е., Дурандин Ю.М., Гагаев Ч.Г., Токтар Л.Р., Марилова Н.А., Тотчиев Г.Ф., Шалаев О.Н. Перинеология: Болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. Под редакцией В.Е. Радзинского. М. 2006; 336 с.
- Реммиш В.В. Повреждение основных компонентов стромальных биоструктур организма и его фармакологическая коррекция. Автореф. дисс. докт. фарм. наук. Кишинев, 2005.
- Смирнова М.Ю., Строев Ю.И., Ниаури Д.А., Шлыкова А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2006; 11 (4): 95-104.
- Смольнова Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М. 2009; 57 с.
- Ящук А.Г. Генетические аспекты развития пролапса гениталий: обзор. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8 (4): 31-36.
- Bai S.W., Choe B.H., Kim J.Y., Park K.H. Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women. J. Repord. Med. 2002; 47 (3): 231-234.
- Chou Y.C., Yu K.J. Entrapped vaginal pessary presented with frequency and urge in continence. Chin. Med. Assoc. 2003; 66 (3): 181-183.
- Damaser M., Whitbeck C., Chichester P., Levin R.M. Effect of vaginal distension on blood flow and hypoxia of urogenital organs of the female rat. J. Appl. Physiol. 2005; 98: 1884-1890.
- De Vega S., Iwamoto T., Nakamura T., Hozumi K., McKnight D.A., Fisher L.W., Fukumoto S., Yamada Y. TM14 is a new member of the fibulin family (fibulin-7) that interacts with extracellular matrix molecules and is active for cell binding. J. Biol. Chem. 2007; 282: 30878-30888.
- Deeb M.E., Awwad J., Yeretizian J.S., Kaspar

- H.G. Prevalence of reproductive tract infections, genital prolapse, and obesity in a rural community in Lebanon. *Bull World Health Organ.* 2003; 81 (9): 639-45.
22. Drewes P.G., Yanagisawa H., Starcher B., Hornstra I.K., Csizsar K., Marinis S.I., Keller P., Word R.A. Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *Am. J. Pathol.* 2007; 170: 578-589.
 23. Georgia Ferrell, Minyan Lu, Paul Stoddard, Mary D. Sammel, Roberto Romero, Jerome F. Strauss and Catherine A. Matthews. A Single Nucleotide Polymorphism in the Promoter of the LOXL1 Gene and Its Relationship to Pelvic Organ Prolapse and Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reprod Sci.* 2009; 16 (5): 438-446.
 24. Haim Krissi, Reuvit Halperin, Pumella Koren, Yoav Peled The presence and location of estrogen and progesterone receptors in the human pelvic cardinal ligaments. *Pelviperineology.* 2010; 29: 17-19.
 25. Hirai M., Horiguchi M., Ohbayashi T., Kita T., Chien K.R., Nakamura T. Latent TGF-beta-binding protein 2 binds to DANCE/fibulin-5 and regulates elastic fiber assembly. *EMBO J.* 2007; 26 (14): 3283-3295. Epub 2007 Jun 21.
 26. Hirai M., Ohbayashi T., Horiguchi M., Okawa K., Hagiwara A., Chien K.R., Kita T., Nakamura T. Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizer activity that is abrogated by proteolytic cleavage in vivo. *J. Cell. Biol.* 2007; 176 (7): 1061-1071. Epub 2007 Mar 19.
 27. Jepsen K.J., Wu F., Peragallo J.H., Paul J., Roberts L., Ezura Y., Oldberg A., Birk D.E., Chakravarti S.A syndrome of joint laxity and impaired tendon integrity in lumican- and fibromodulin-deficient mice. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (38): 35532-35540. Epub 2002.
 28. Kirsi M. Rinne, Pertti P. Kirkinen. What predisposes young women to genital prolapse? *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 2001; 84: 23-25.
 29. Kivirikko K. Collagens and there abnormalities in a wide spectrum of desieses. *Ann. of med* 2001; 25: 113-126.
 30. Kostka G., Giltay R., Bloch W., Addicks K., Timpl R., Fassler R., Chu M.L. Perinatal lethality and endothelial cell abnormalities in several vessel compartments of fibulin-1-deficient mice. *Mol. Cell. Biol.* 2001; 21: 7025-7034.
 31. Kristina Allen-Brady, Peggy A. Norton, James M. Farnham, Craig Teerlink, Lisa A. Cannon-Albright. Significant Linkage Evidence for a Predisposition Gene for Pelvic Floor Disorders on Chromosome 9q21. *The American Journal of Human Genetics.* 2009; 84: 678-682.
 32. Labouesse M. Role of the extracellular matrix in epithelial morphogenesis: A view from *C. elegans*. *Organogenesis.* 2012; 8 (2): 65-70. Epub 2012 Apr 1.
 33. Liu X., Zhao Y., Gao J., Pawlyk B., Starcher B., Spencer J.A., Yanagisawa H., Zuo J., Li T. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat. Genet.* 2004; 36 (2): 178-182.
 34. Liu X., Zhao Y., Pawlyk B., Damaser M., Li T. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders. *Am. J. Pathol.* 2006; 168: 519-528. [PMC free article] [PubMed]
 35. McLaughlin P.J., Bakall B., Choi J., Liu Z., Sasaki T., Davis E.C., Marmorstein A.D., Marmorstein L.Y. Lack of fibulin-3 causes early aging and herniation, but not macular degeneration in mice. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16: 3059-3070.
 36. McLaughlin P.J., Chen Q., Horiguchi M., Starcher B.C., Stanton J.B., Broekelmann T.J., Marmorstein A.D., McKay B., Mecham R., Nakamura T., Marmorstein L.Y. Targeted disruption of fibulin-4 abolishes elastogenesis and causes perinatal lethality in mice. *Mol. Cell. Biol.* 2006; 26: 1700-1709.
 37. Norra MacReady. Pelvic Organ Prolapse Linked to Genetic Variations. American Urogynecologic Society (AUGS) 31st Annual Scientific Meeting. Abstract 1. <http://www.drjkm.com/pelvic-organ-prolapse-linked-genetic-variations/> (presented 20.10.2010)
 38. Rahn D.D., Acevedo J.F., Word R.A. Effect of vaginal distention on elastic fiber synthesis and matrix degradation in the vaginal wall: potential role in the pathogenesis of pelvic organ prolaps. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295: 1351-1358. [PubMed]
 39. Samuelsson E.C., Victor F.T., Tibblin G., Svardsudd K.F. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180 (2 Pt 1): 299-305.
 40. Schaffer J.I., Bloom S.L. A randomized trial of the effects of coached vs uncoached maternal pushing during the second stage of labor on postpartum pelvic floor structure and function. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192 (5): 1692-1696.
 41. Scherf C. et al. Epidemiology of pelvic organ prolapse in rural Gambia, West Africa. *BJOG.* 2002; 109 (4): 431-436.
 42. Shingleton W.D., Hodges D.J., Brick P., Cawston T.E. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. *Biochem. Cell. Biol.* 1996; 74 (6): 759-775.
 43. Söderberg M.W., Byström B., Kalamajski S., Malmström A., Ekman-Ordeberg G. Gene expressions of small leucine-rich repeat proteoglycans and fibulin-5 are decreased in pelvic organ prolapse. *Mol. Hum. Reprod.* 2009; 15 (4): 251-257. Epub. 2009; Feb 27.
 44. Sricholpech M., Perdivara I., Yokoyama M., Nagaoka H., Terajima M., Tomer K.B., Yamauchi M. Lysyl hydroxylase 3-mediated glucosylation in type I collagen: Molecular Loc and biological significance. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (27): 22998-3009. Epub 2012 May 9.
 45. Takacs P., Nassiri M., Vician A., Candiotti K., Fornoni A., Medina C.A. Fibulin-5 expression is decreased in women with anterior vaginal wall prolapsed. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.* 2009; 20 (2): 207-211.
 46. Twiss C. et al. The epidemiology, social burden, and genetics of pelvic organ prolapsed current bladder dysfunction reports. 2008; 3: 90-94.
 47. Una J. Lee, A. Marcus Gustilo-Ashby, Firouz Daneshgari, Mei Kuang, Drina Vurbic, Dan Li Lin, Chris A. Flask, Tiansen Li, and Margot S. Damaser. Lower urogenital tract anatomical and functional phenotype in lysyl oxidase like-1 knockout mice resembles female pelvic floor dysfunction in humans. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008; 295: 545-555.
 48. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leucocyte migration and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82 (6): 1375-1381.
 49. Zaccogna L., Vecchione C., Notte A., Cordenonsi M. et al. Emilin1 links TGF-beta maturation to blood pressure homeostasis. *Cell.* 2006; 124 (5): 929-942.

MODERN GENETIC ASPECTS OF PELVIC ORGAN PROLAPS

Kamoeva S.V., Savchenko T.N., Ivanova A.V., Abaeva H.A.

GBOU VPO RNIMU named after N.I. Pirogov of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract: the review of the russian and foreign literature on pelvic organ prolapse in women and its genetic aspects. According to the literature, an association of pelvic organ prolapse (POP) with a number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) on chromosome 9q21, which are involved in the formation of elastic fibers of the connective tissue (CT). The association also polymorphism fibullin – 5 (FBLN5) and lysyl oxidase – like 1 (LOXL1) and their relationship to POP. Based on the literature, studies aimed at identifying the genetic nature of the POP, are incomplete and are important for the identification of risk groups who have a predisposition to POP, selecting the optimal policy for patients at risk and the initial stages of POP.

Key words: pelvic organ prolapse, gene polymorphism FBLN5, LOXL1, SNP 9q21.