

# Генетика и эпигенетика пролапса органов малого таза

Д. С. Титов, к.м.н., зав. отделением гинекологии<sup>1</sup>

Г. Б. Дикке, д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup>ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф. И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

## Genetics and epigenetics of pelvic organs prolapse

D.S. Titov, G.B. Dikke

United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg; Russia

### Резюме

Идентификация генетических вариантов, лежащих в основе наследственно-сти пролапса тазовых органов (ПТО), помогает выявить полезные маркеры для оценки клинического риска, прогноза и ответа на лечение. Выявлена ассоциация полиморфизмов в гене *ADRB3* с гиперактивным мочевым пузырем и в гене *COL1A1* с ПТО. Мутация AA генотипа *COL3A1* rs1800255 повышает вероятность ПТО в 4,8 раза. Имеются доказательства вовлеченности в развитие ПТО генов группы деградации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), в которую входят гены, кодирующие матриксные металлопротеиназы. В ходе изучения заболеваний соединительной ткани была выявлена их синтропия, обусловленная генетически в виде общего рискового гаплотипа гена *FBLN5*. Значение эпигенетических механизмов для развития ПТО показано в виде супрессии гена лизилоксидазы (ЛО). До настоящего времени не ясна роль факторов, индуцирующих изменение эпигенетической регуляции и приводящих к появлению клинических симптомов пролапса.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, недержание мочи, патогенез, генетические маркеры.

### Summary

Identification of the genetic variants underlying the heredity of pelvic organ prolapse helps to identify useful markers for assessing clinical risk, prognosis and response to treatment. An association of polymorphisms in the *ADRB3* gene with an overactive bladder and in the *COL1A1* gene with PTO was detected. AA mutation of the *COL3A1* rs1800255 genotype increases the probability of VET by 4.8 times. There is evidence of involvement in the development of PTO genes of the extracellular matrix degradation group (ECM), which includes genes encoding matrix metalloproteinases. During the study of diseases of the connective tissue, their syntropy was revealed, which is genetically determined as a common risk haplotype of the *FBLN5* gene. The significance of epigenetic mechanisms for the development of VET is shown in the form of lysyl oxidase (LO) gene suppression. So far, the role of factors that induce changes in epigenetic regulation and lead to the appearance of clinical symptoms of prolapse is not clear.

Keywords: pelvic organ prolapse, urinary incontinence, pathogenesis, genetic markers.

### Актуальность

Пролапс тазовых органов (ПТО) — изолированное либо сочетанное опущение или выпадение органов малого таза — одно из наиболее часто выявляемых патологических состояний у женщин трудоспособного возраста, которое в Российской Федерации составляет треть от общего числа гинекологических заболеваний [1]; в США каждая четвертая женщина сообщает об умеренных или тяжелых симптомах ПТО [2]. Хирургические вмешательства по поводу выпадения матки и влагалища занимают третье место после операций по поводу доброкачественных опухолей и эндометриоза [3]. По литературным данным, распространенность ПТО сильно варьирует в зависимости от социального, экономического, медицинского уровня развития страны, национальных и расовых особенностей [4, 5].

Заболевание имеет высокую социальную нагрузку, подчас значимо снижая качество жизни женщин, что обуславливает актуальность изучения причин его формирования, выявления факторов риска, особенно тех, которые могут подвергаться потенциальной модификации.

**Цель обзора** — определить генетические и эпигенетические факторы развития пролапса органов малого таза.

### Материал

Поиск публикаций осуществлялся в базах открытого доступа PubMed/MEDLINE, Current Contents, Popline, EMBASE, E-library. В обзор включено 30 источников. Результаты подвергались сравнению и обобщению.

### Результаты

Еще 150 лет назад Н. Thompson описал наследственные факторы риска для пролапса тазовых органов, и впоследствии показано, что риск любого из типов опущения и выпадения тазовых органов выше в 2–3 раза среди тех, у кого выявляется родственник первой степени с симптомами недержания или пролапса [6–11].

Литературные источники позволяют, несмотря на малое число семейных или близнецовых исследований, опираясь на данные национальных регистров, оценить уровень наследственности в реализации симптомов ПТО. В выборке из 16886 шведских близнецов старше 50 лет наследственность оценивалась как 41 % для хирургии недержания мочи при напряжении и 43 % для операции пролапса [12]. Аналогично для близнецов 20–46 лет из той же когорты (n = 4550) наследственность оценивалась как 34 % для стрессового недержания мочи, 37 % для ургентного недержания мочи и 48 % для никтурии [13]. Относительные риски для стрессового недержания мочи составили 2,8, 2,9 и 2,3 для матерей, сестер и дочерей женщин со стрессовым недержанием мочи по сравнению с женщинами без родственников первой степени, страдающих стрессовой инконтиненцией [14–15].

Идентификация генетических вариантов, лежащих в основе наследственности ПТО, помогает выявить полезные маркеры для оценки клинического риска, прогноза и ответа на лечение. Кроме того, изучение генетической основы ПТО призвано уточнить патогенез этих сложных заболеваний, потенциально предлагая новые лекарственные мишени и профи-

лактические стратегии. Мета-анализ, проведенный Cartwright и соавт. (2015), обнаружил умеренную эпидемиологическую достоверность для ассоциаций полиморфизмов в гене *ADRB3* с гиперактивным мочевым пузырем и гене *COL1A1* с ПТО. Что касается сложных заболеваний, включающих два и более симптома, эти два идентифицированных в настоящее время полиморфизма могут объяснить лишь незначительную долю таких фенотипов. Авторы полагают, что в настоящее время генеалогический анализ анамнеза ПТО должен рассматриваться в качестве простого маркера будущего риска с четко документированными взаимодействиями с изменяемыми факторами риска, такими как вагинальные роды и ожирение [16].

В другом систематическом обзоре также была описана ассоциация мутации гена коллагенового обмена с ПТО. Мутация AA генотипа *COL3A1* rs1800255 приводит к аминокислотной замене аланина на треонин в положении 698 во всех трех цепях спирали коллагена третьего типа. Боковая цепь, содержащая треонин, является более гидрофильной и может изменять структуру и функцию спирали коллагена. Биологически вероятно, что этот тип мутации может повлиять на прочность тазового дна. Показано, что при наличии описанного изменения в генотипе вероятность ПТО выше в 4,8 раза. В этом же исследовании рассмотрены другие потенциальные гены или SNP, вероятные для патогенеза ПТО, включающие гены матричных металлопротеиназ *MMP1*, *MMP9*, *LAMC1*, *ER-α* rs2228480 GA и *COL3A1* экзон 31, но текущие данные либо недостаточны, либо не имеют независимого дублирования результатов для подтверждения связи с ПТО [17].

В работе Хаджиевой показана, напротив, вовлеченность в развитие ПТО генов группы деградации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), в которую входят гены, кодирующие матричные металлопротеиназы [18]. Эти выводы только кажутся неожиданными, являясь биологически правдоподобными, будучи обнаруженными во всех пробах биоматериала пациенток с ПТО. Компенсаторные механизмы, направленные на восстановление поврежденных тканей, требуют скоординированной регуляции многих биологических процессов, причем важнейшим этапом является рекрутирование клеток крови, которые опосредуют воспалительные и иммунные реакции, способствуя восстановлению тканей. Неэффективность этих процессов может быть связана со многими причинами, среди которых наиболее важными являются возрастные изменения. Доля женщин с нарушениями тазового дна резко возрастает с возрастом, достигая 10% у женщин от 20 до 39 лет и 50% в возрасте 80 лет и старше [2].

ЭЦМ постоянно перестраивается путем деградации и повторной сборки. В ответ на травму и другие раздражители показатели ремоделирования значительно возрастают. Продукты распада ЭЦМ вызывают воспаление, что, в свою очередь, связано с ускорением протеолитических каскадов, приводящим к дальнейшему разрушению ЭЦМ. Воспаление, связанное или не связанное с инфекцией и другими болезнями, активируется с возрастом и заболеваниями, ассоциированными с возрастом. Баланс про- и противовоспалительного каскадов имеет решающее значение для последовательной регенерации тканей влагалища. В молодости и зрелости клинически бессимптомное повреждение компенсируется процессами восстановления и (или) другими компонентами механизма

поддержки тазового дна. Старение и менопауза связаны с окислительным стрессом и гормональными нарушениями, оба состояния сильно усугубляют процессы распада ЭЦМ [19, 20]. Ремоделирование тканей может быть успешным в молодости и зрелости, но в пожилом возрасте многие процессы являются дисрегулируемыми. Возможно, это лежит в основе отсрочки ПТО от момента воздействия основного фактора риска в виде родовой травмы или количества родов [18].

В этом же исследовании *in silico* было обнаружено, что в тканях пациенток с ПТО повышена экспрессия генов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности болезнью Крона и язвенным колитом [18]. Люди с преобладающими симптомами запоров могут страдать от мышечной дисфункции тазового дна и нарушения нормальной релаксации мышц тазового дна во время попытки дефекации. Гипотеза, интерпретирующая общую восприимчивость к обоим расстройствам, может быть принята исходя из результатов экспериментальных исследований: в них показано, что воспаление кишечника часто сосуществует с выпадением прямой кишки, которое, в свою очередь, связано с другими типами выпадения половых органов, поскольку ректоцеле приводит к чрезмерному расширению тела промежности [21].

В ходе изучения заболеваний соединительной ткани (ПТО, стрессовое недержание мочи и хроническая венозная недостаточность) была выявлена их синтропность, обусловленная генетически в виде общего рискового гаплотипа гена *FBLN5*. Кодированный им белок фибулин-5 вызывает большой интерес с точки зрения профилактики и лечения опущения тазовых органов. В эксперименте показано, что введение рекомбинантного *FBLN5* в сочетании с термочувствительным гелем в стенки влагалища Fbln5-негативных мышей снижает экспрессию гена *MMP9* в два раза, а использование геля пролонгирует работу фибулина-5 в течение недели после инъекции [23].

Значение эпигенетических механизмов для развития ПТО показано в 2010 году в виде супрессии гена лизилоксидазы (ЛО) у женщин с этим заболеванием. Медьсодержащий белок, ЛО обеспечивает сборку поперечных связей в коллагене и эластине, и даун-регуляция детерминирующего гена приводит к снижению прочности и эластичности волокон [24].

В ходе секвенирования экзона был выявлен новый ген, имеющий значение в связи с ПТО. Им оказался ген *WNK1*, две миссенс-мутации которого с.2668G>A (p.G890R) и с.6761C>T (p.P2254L) были идентифицированы как сопряженные с ПТО, с оговоркой на китайскую этническую принадлежность [25]. Этот ген относится к семейству генов серин / треониновых протеинкиназ. WNK-киназы активируют каноническую передачу сигналов в пути Wnt/b-катенин, который, как было установлено, играет роль в патогенезе ПТО [26, 27].

Сравнительно недавно была показана связь конечных продуктов прогрессирующего гликирования коллагена (ПГК) и их рецепторов с ПТО в исследовании, включившем 44 участницы постменопаузального возраста с ПТО и 46 женщин, перенесших хирургическое лечение в связи с иными заболеваниями внутренних половых органов (группа контроля). Уровень ПГК был выше у женщин с ПТО, чем в контрольной группе. Это соответствовало результатам

предыдущих наблюдений и данным литературы и показало, что ПГК могут участвовать в патофизиологическом каскаде ПТО. Тем не менее данные исследования не позволяют говорить о причинной роли ПГК в прогрессировании заболевания, поскольку есть работы, свидетельствующие о возрастном увеличении уровня ПГК вне контекста ПТО [28].

Анализ базы данных профилирования экспрессии KEGG показал, что сигнальные пути фокусной адгезии и взаимодействия ЭЦМ-рецептора могут потенциально выполнять прямую или косвенную роль в развитии ПТО, однако до настоящего времени ни одно исследование не связывало их с этим заболеванием. Гены, подвергшиеся гиперметилированию, кодировали различные интегрины [29].

Интегрины являются трансмембранными рецепторами, способствующими адгезии клеток ЭЦМ и активирующими пути передачи сигналов. Они не только связывают клетки с ЭЦМ, но и регулируют клеточный цикл, организуют внутриклеточный цитоскелет и транслоцируют новые рецепторы на клеточную мембрану [30]. Существует несколько типов интегринов, и одна клетка может иметь несколько различных типов на своей поверхности. Интегрины взаимодействуют с ЭЦМ с образованием очаговых адгезий, включающих крупные молекулярные комплексы. Исследование Rhee *et al.* [30] показало, что ПТО связан с изменениями в пути передачи сигналов пути сфингозин-1-фосфат/Rho-киназа, которые могут ослабляться ингибитором Rho-киназы. Помимо *ITGA4*, было выявлено два других гиперметилированных гена — *ITGA9* и *ITGB5*. Все три гена оказались тесно связаны, что позволяет предположить наличие генов-концентраторов ПТО в семействе интегринов. Фибронектин является основной частью ЭЦМ и, хотя он редко упоминается в связи с развитием ПТО, кодирующие его гены могут быть также важными генами-концентраторами. Таким образом, исследование показало, что эпигенетические механизмы могут играть важную роль в формировании предпосылок к ПТО.

Анализ данных показал, что при выраженном генетическом обосновании развития ПТО эпигенетика также вносит вклад в формирование патогенетической матрицы заболевания. Гены, ассоциированные с ПТО, относятся к группе ЭЦМ-деградации, ЭЦМ-взаимодействия и фокусной адгезии, к группе метаболизма коллагена. На фоне ПТО выявляется гиперметилирование генов этих групп, снижается их экспрессия, в свою очередь уменьшая активность детерминируемого протеома или приводя к структурной неполноценности белка. Вместе с тем до настоящего времени неясна роль факторов, индуцирующих изменение эпигенетической регуляции и приводящих к появлению клинических симптомов пролапса.

Перспективные исследования вновь выявленных молекулярных маркеров должны быть направлены, с одной стороны, на выявление способов модификации экспрессии генов, ассоциированных с ПТО, с целью выявления достоверных способов профилактики заболевания, а с другой — на разработку персонализированного подхода к консервативному или хирургическому лечению этого заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы

1. Буянова С. Н., Щукина Н. А., Зубова Е. С., Сибряева В. А., Рижинашвили И. Д. Пропалс гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17 (1): 37–45. DOI: 10.17116/rosakush201717137-45.
2. Nygaard L., Barber M. D., Burgio K. L. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA. 2008; 300: 1311–16.
3. 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; 2: 47–50.
4. Eleje GU, Udegbuma OI, Ofojebe CJ, Adichie CV. Determinants and management outcomes of pelvic organ prolapse in a low resource setting. Ann Med Health Sci Res 2014; 4: 796–801. DOI: 10.4103/2141-9248.141578.
5. Walker G. J., Gunasekera P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors. Int. Urogynecol. J. 2011; 22 (2): 127–35. DOI: 10.1007/s00192-010-1215-0.
6. Dietz H. P. Genetics of pelvic organ prolapse: comment. Int Urogynecol J. 2012; 23 (4): 509–10. DOI: 10.1007/s00192-011-1638-2.
7. Campeau L., Gorbachinsky I., Badlani GH, Andersson KE. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. BJU Int. 2011; 108 (8): 1240–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10385.x.
8. Giri A, Wu JM, Ward RM, Hartmann KE, Park AJ, North KE, et al. (2015) Genetic Determinants of Pelvic Organ Prolapse among African American and Hispanic Women in the Women's Health Initiative. PLoS ONE. 2015; 10 (11): e0141647. DOI: 10.1371/journal.pone.0141647.
9. Buchsbaum G. M., Duecy E. E. Incontinence and pelvic organ prolapse in parous/nulliparous pairs of identical twins. NeuroUrol Urodyn. 2008; 27: 496–8.
10. Slekertens Hove M. C. P., Pool-Goudzward A. L., Eijkemans M. J. C., Steegers-Theunissen R. P. M., Burger C. W., Vierhout M. E. Symptomatic pelvic organ prolapse and possible risk factors in a general population. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (184): e1–7.
11. Lince SL, van Kempen LC, Vierhout M. E., Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 2012; 23: 1327.
12. Altman D, Forsman M, Falconer C, Lichtenstein P. Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. Eur Urol 2008; 54: 918–922.
13. Wennberg A-L, Altman D, Lundholm C. Genetic influences are important for most but not all lower urinary tract symptoms: a population-based survey in a cohort of adult Swedish twins. Eur Urol 2011; 59: 1032–1038.
14. Milsom I, Altman D, Lapitan MS, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of Urinary (UI) and Faecal (FI) Incontinence and Pelvic Organ Prolapse (POP). International Continence Society. 2009; Committee 1. 35–112. www.ics.org/Publications/ICL\_4/files-book/comite-1.pdf.
15. Cartwright R, Mangera A, Kirby A, et al. PROSPERO: a systematic review of candidate gene association studies of lower urinary tract symptoms and pelvic organ prolapse in women. Available: www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\_record.asp?ID=CRD42012001983. Accessed Oct. 4, 2013.
16. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. Am J Obstet Gynecol 2015; 212 (2): 199. e1–24.
17. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2014; 211 (4): 326–335.
18. Khadzheva MB, Kolobkov DS, Kamoeva SV, Sahnikova LE. Expression changes in pelvic organ prolapse: a systematic review and in silico study. Sci Rep 2017; 7: 7668.
19. Kim E. J., Chung N., Park S. H., et al. Involvement of oxidative stress and mitochondrial apoptosis in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. J Urol. 2013; 189: 588–94. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.041.
20. Liu C., Yang Q., Fang G., et al. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapse. Mol Med Rep. 2016; 13 (4): 2999–3008. DOI: 10.3892/mmr.2016.4919.
21. Lefevre R., Davila G. W. Functional disorders: rectocele. Clin Colon Rectal Surg. 2008; 21: 129–37. DOI: 10.1055/s-2008-1075862.
22. Хаджиева М. Б., Камоева С. В., Иванова А. В., Сальникова Л. Е. Генетические факторы коморбидности пролапса тазовых органов, стрессового недержания мочи и хронической венозной недостаточности нижних конечностей у женщин. Генетика. 2018; 54 (12): 1457–65.
23. Good M. M., Montoya T. I., Shi H. et al. Thermosensitive hydrogels deliver bioactive protein to the vaginal wall. PLoS One. 2017; 12 (10): e0186268. DOI: 10.1371/journal.pone.0186268.
24. Klutke J., Stanczyk F. Z., Ji Q., Campeau J. D., Klutke C. G. Suppression of lysyl oxidase gene expression by methylation in pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2010; 21 (7): 869–72. DOI: 10.1007/s00192-010-1108-2.
25. Rao S., Lang J., Zhu L., Chen J. Exome sequencing identifies a novel gene, WNK1, for susceptibility to pelvic organ prolapse (POP). PLoS One. 2015; 10 (3): e0119482. DOI: 10.1371/journal.pone.0119482.
26. Serysheva E., Berhane H., Grumolato L., Demir K., Balmer S., Bodak M., et al. Wnk kinases are positive regulators of canonical Wnt/beta-catenin signalling. EMBO Rep. 2013; 14: 718–25. DOI: 10.1038/embor.2013.88.
27. Wang Z., Shi H. H., Chen G., Zhu L. Role of canonical Wnt signaling transduction pathway in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2012; 92: 1669–73.
28. Chen Y., Huang J., Hu C., Hua K. Relationship of advanced glycation end products and their receptor to pelvic organ prolapse. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8 (3): 2288–2299.
29. Zhang L, Zheng P, Duan A, Hao Y, Lu C, Lu D. Genome-wide DNA methylation analysis of uterosacral ligaments in women with pelvic organ prolapse. Mol Med Rep 2019; 19 (1): 391–399.
30. Rhee SH, Zhang P, Hunter K, et al. Pelvic organ prolapse is associated with alteration of sphingosine-1-phosphate/Rho-kinase signalling pathway in human vaginal wall. J Obstet Gynaecol 2015; 35: 726–732.





## 05/02/20

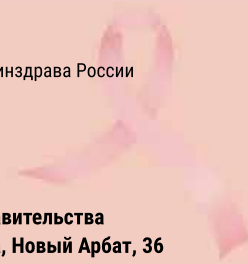
### IV ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель  
И.В. Кузнецова

Организаторы

РГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет) Минздрава России

**13:00 — 18:00** МКЗ, здание Правительства  
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36



## 27/05/20

### V ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель  
И.В. Кузнецова

Организаторы

РГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет) Минздрава России

**13:00 — 18:00** МКЗ, здание Правительства  
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36

## 18/09/20

### VI ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель  
Е.Н. Андреева

Организаторы

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,  
Институт репродуктивной медицины  
Российское общество акушеров-гинекологов

**13:00 — 18:00** МКЗ, здание Правительства  
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36



## 12/11/20

XXIV Научно-практическая  
конференция

### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Научные руководители  
С.Н. Серов, В.Н. Прилепская

Организаторы

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. акад В.И. Кулакова» МЗ РФ  
Российское общество акушеров-гинекологов  
Российское общество по контрацепции

**09:00 — 18:00** МКЗ, здание Правительства  
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36

## 25/11/20

### VII ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель  
И.В. Кузнецова

Организаторы

РГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет) Минздрава России

**13:00 — 18:00** Адрес уточняется

