

# Молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи у женщин

А.А. Михельсон<sup>1</sup>, Е.В. Луговых<sup>✉1</sup>, М.В. Лазукина<sup>1</sup>, Т.Б. Третьякова<sup>1</sup>, А.Н. Вараксин<sup>2</sup>,  
Е.Д. Константинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт промышленной экологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

## Аннотация

Цель. Выявить молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи (СНМ) у женщин.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование, включившее 120 женщин. Первую группу (основную) составили 80 женщин с СНМ. Во вторую группу (группу сравнения) включены 40 женщин без СНМ. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Excel, SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Для количественных показателей с нормальным распределением указывали среднее значение и стандартное отклонение. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий для количественных признаков с нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Для качественных показателей указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использован критерий хи-квадрат.

Результаты. Молекулярно-генетическими предикторами развития СНМ у женщин является носительство полиморфизмов гена эстрогенового рецептора *ESR1*:351\_G и гена коллагена I типа *COL1A1*:1546\_T. Данные полиморфизмы можно оценить как генотипы «риска» развития данной патологии, так как их носительство увеличивает риск развития СНМ.

Заключение. Генетически обусловленные нарушения функции эстрогеновых рецепторов и синтеза коллагеновых волокон I типа могут являться одним из важнейших механизмов реализации стрессовой инконтиненции. Исследование молекулярно-генетических детерминант стрессовой инконтиненции может обеспечить более глубокое понимание патогенетических механизмов возникновения данного патологического состояния и, соответственно, обосновать персонализированный подход к хирургической коррекции.

**Ключевые слова:** молекулярно-генетическое исследование, генетические детерминанты, стрессовое недержание мочи

**Для цитирования:** Михельсон А.А., Луговых Е.В., Лазукина М.В., Третьякова Т.Б., Вараксин А.Н., Константинова Е.Д. Молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи у женщин. Гинекология. 2023;25(3):353–358. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202354

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Molecular genetic determinants of stress urinary incontinence in women: Prospective comparative study

Anna A. Mikhelson<sup>1</sup>, Evgeniia V. Lugovykh<sup>✉1</sup>, Mariia V. Lazukina<sup>1</sup>, Tatyana B. Tretyakova<sup>1</sup>, Anatoly N. Varaksin<sup>2</sup>,  
Ekaterina D. Konstantinova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural Research Institute of Maternal and Childhood Protection, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Industrial Ecology, Yekaterinburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To identify the molecular genetic determinants of stress urinary incontinence (UI) in women.

**Materials and methods.** A comparative study involving 120 women was conducted. Group 1 (main group) included 80 women with UI. Group 2 (comparison group) included 40 women without UI. Statistic data processing was performed using the Excel software package, SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). The mean and standard deviation were reported for quantitative variables with a normal distribution. The statistical hypotheses on the absence of intergroup differences for quantitative variables with normal distribution were verified using Student's test. The absolute and relative values (in percent) were reported for qualitative variables. The chi-square test was used to verify the statistical hypotheses.

**Results.** Molecular genetic predictors of UI in women are the carriage of polymorphisms of the estrogen receptor gene *ESR1*:351\_G and the type I collagen gene *COL1A1*:1546\_T. These polymorphisms can be considered as genotypes of "risk" since their carriage is associated with an increased risk of UI.

**Conclusion.** Genetically determined disorders of the estrogen receptor function and type I collagen synthesis can be one of the essential mechanisms of stress incontinence occurrence. Studying molecular genetic determinants of stress incontinence can provide a deeper understanding of its pathogenetic mechanisms and develop a personalized approach to surgical correction.

**Keywords:** molecular genetic study, genetic determinants, stress urinary incontinence

**For citation:** Mikhelson AA, Lugovykh EV, Lazukina MV, Tretyakova TB, Varaksin AN, Konstantinova ED. Molecular genetic determinants of stress urinary incontinence in women: Prospective comparative study. Gynecology. 2023;25(3):353–358. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202354

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Луговых Евгения Владимировна – аспирант, акушер-гинеколог  
ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества».  
E-mail: usovaev94@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4687-6764

Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, доц., рук. отд. сохранения репродуктивной функции, зав. гинекологическим отд-нием  
ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества».  
ORCID: 0000-0003-1709-6187

Лазукина Мария Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. сохранения репродуктивной функции ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества». ORCID: 0000-0002-0525-0856

✉Evgeniia V. Lugovykh – Graduate Student, Ural Research Institute of Maternal and Childhood Protection. E-mail: usovaev94@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4687-6764

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

Mariia V. Lazukina – Cand. Sci. (Med.), Ural Research Institute of Maternal and Childhood Protection. ORCID: 0000-0002-0525-0856

## Введение

Стрессовое недержание мочи (СНМ) и пролапс тазовых органов (ПТО) являются серьезной проблемой современной медицины, несмотря на большое количество отечественных и зарубежных исследований, посвященных выявлению факторов риска, уточнению этиологии, патогенеза и разработке новых видов оперативных вмешательств [1, 2].

Недержание мочи (НМ) и опущение тазовых органов являются мультифакторными заболеваниями. К их развитию предрасполагают акушерско-гинекологические факторы: беременность и родоразрешение *per vias naturales*, эпизио- или перинеотомия в анамнезе, сопровождающаяся травматизацией мышечно-фасциальных и нервных структур тазового дна [3–5]. Утрата чувствительности органов мочеполювой системы к овариальным гормонам и закономерное снижение их уровня при наступлении менопаузы также относятся к предикторам развития СНМ и ПТО. Ожирение, курение, заболевания бронхолегочной системы, хронические запоры, оргоаноносящие операции в анамнезе – значимые провоцирующие факторы [6, 7]. Интересным является тот факт, что даже при совокупности нескольких предикторов развития СНМ и ПТО не всегда заболевание манифестирует клинически или, наоборот, развивается у женщины без факторов риска [8].

Возникновение тазовых и уродинамических нарушений у женщин в репродуктивном возрасте при отсутствии родов в анамнезе указывает на генетически опосредованную природу заболеваний. Данные, полученные при исследовании детей из двоен монохориального типа плацентации, также свидетельствуют в пользу генетической природы возникновения НМ и ПТО. Кратно возрастает риск развития данных заболеваний и в семьях, где среди ближайших родственников диагностированы НМ или опущение тазовых органов [9]. Системная дисплазия соединительной ткани, характеризующаяся патологическим синтезом структур соединительной ткани, играет важную роль в развитии ПТО и СНМ у данной когорты женщин. Большой интерес для исследователей во всем мире представляет изучение молекулярно-генетических детерминант развития соединительнотканых заболеваний. Клинически значимым является соотношение коллагена I и III типов. Известно, что преобладание в соединительной ткани коллагена I обеспечивает ее механическую функцию. В ходе регионального проекта, выполненного в 2017–2018 гг., отобраны женщины с носительством полиморфизмов генов коллагена I и III типов и выявлена протективная роль аллеля A гена *COL3A1* в реализации ПТО [10].

В ряде исследований представлены результаты, демонстрирующие более высокий риск развития СНМ и ПТО у женщин с полиморфизмом генов коллагена и матричных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-2, ММР-9) [11, 12]. Исследование по изучению особенностей полиморфизмов генов N-ацетилтрансферазы 2, глутатион-S-трансферазы у пациенток с ПТО и СНМ, проведенное в ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта», подтверждает гипотезу о значимом вкладе наследственной системной дисплазии соединительной ткани в реализацию тазовых и уродинамических

дисфункций [13]. Все сказанное подтверждает влияние генетических факторов на развитие СНМ и ПТО.

**Цель исследования** – выявить молекулярно-генетические детерминанты развития СНМ.

## Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование, включившее 120 женщин. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества».

Первую группу (основную) составили 80 пациенток с СНМ. Во вторую группу (группу сравнения) включены 40 пациенток, которые не страдают СНМ. Возраст женщин в обеих группах наблюдения составил от 55 до 75 лет.

Критерии включения в основную группу исследования: возраст 55–75 лет, наличие СНМ в сочетании с цистоцеле I–II стадии согласно классификации POP-Q, информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: возраст женщин менее 55 и более 75 лет, прием менопаузальной гормональной терапии, неврологические заболевания у больных, перенесших спинальную травму, черепно-мозговую травму и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, гиперактивный мочевой пузырь по данным уродинамического исследования, онкологические заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, ПТО III–IV стадии по POP-Q, рецидивные формы СНМ. Критерием исключения из исследования был отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе.

## Материалы и методы

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе лаборатории генетики отделения лабораторных методов исследования ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества», где всем пациентам проведено типирование полиморфизма генов, кодирующих белки, участвующие в формировании соединительной ткани (*COL1A1*: -1997 C>A, *COL1A1*:1546 G>T), генов рецепторов к эстрогену (*ESR1*: -397 T>C, *ESR1*: -351 A>G). ДНК выделяли из 0,5 мл венозной крови, взятой в пробирку с этилендиаминтетраацетатом в качестве антикоагулянта, с помощью реагентов «Проба ГС-Генетика» (ООО «НПО «ДНК-Технология»). Для исследования взято не менее 1,0 нг геномной ДНК. Генотипирование образцов по аллельным вариантам исследуемых генов проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени со снятием кривых плавления продуктов амплификации. Анализ результатов полимеразной цепной реакции проводили в автоматическом режиме программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО «ДНК-Технология», Россия).

Обработка статистических данных проведена с использованием Excel, SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Для количес-

**Третьякова Татьяна Борисовна** – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр., рук. лаб. генетики ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества». ORCID: 0000-0002-5715-7514

**Вараксин Анатолий Николаевич** – д-р физ.-мат. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ИПЭ. ORCID: 0000-0003-2689-3006

**Константинова Екатерина Даниловна** – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. математического моделирования в экологии и медицине ФГБУН ИПЭ. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

**Tatyana B. Tretyakova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural Research Institute of Maternal and Childhood Protection. ORCID: 0000-0002-5715-7514

**Anatoly N. Varaksin** – D. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Institute of Industrial Ecology. ORCID: 0000-0003-2689-3006

**Ekaterina D. Konstantinova** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Industrial Ecology. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

твенных показателей указывали среднее значение и стандартное отклонение. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий для признаков с нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Для качественных показателей указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использован критерий  $\chi^2$ .

**Результаты**

Возраст пациенток основной группы составил 61,96±5,63 года, группы сравнения – 61,10±5,23 года;  $p>0,05$ . Группы наблюдения были сопоставимы по антропометрическим показателям. Средняя масса тела женщин с СНМ

составила 79,31±11,24 кг, средний рост – 162,00±6,29 см, в группе сравнения – 76,73±11,55 кг и 163,08±6,07 см. Средний индекс массы тела (ИМТ) в основной группе составил 30,29±4,49 кг/м<sup>2</sup>, в группе сравнения – 28,92±4,54 кг/м<sup>2</sup> ( $p>0,05$ ). Средний показатель ИМТ у женщин с СНМ соответствовал ожирению 1-й степени согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, в то время как средний показатель ИМТ в группе сравнения находился в пределах нормальных значений.

Результаты молекулярно-генетического типирования полиморфных вариантов генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа соединительной ткани (*COL1A1*:-1997 C>A, *COL1A1*:-1546 G>T) и генов эстрогеновых рецепторов (*ESR1*:-397 T>C, *ESR1*:-351 A>G), свидетельствуют, что характер распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов в группах соответствует равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1).

При анализе распределения генотипов по полиморфным маркерам исследуемых генов выявлено, что вариант гена *GG* эстрогенового рецептора *ESR1*:-351 [отношение шансов – ОШ 3,182 (95% доверительный интервал – ДИ 1,114; 9,089);  $p<0,05$ ] и вариант гена *TT* гена *COL1A1*:-1546 [ОШ 2,887 (95% ДИ 1,079; 7,722);  $p<0,05$ ] регистрировались значимо чаще у пациенток с СНМ, чем у пациенток группы сравнения (табл. 2, рис. 1).

Исследование частот аллелей по полиморфным локусам исследуемых генов (табл. 3, рис. 2) показало значимые разли-

**Таблица 1. Анализ соответствия распределения исследуемых генотипов закону Харди–Вайнберга**

**Table 1. Analysis of the compliance of the distribution of the studied genotypes with the Hardy–Weinberg law**

Ген	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)	
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
<i>COL1A1</i> :-1997 C>A	1,213	0,545	5,184	0,075
<i>COL1A1</i> :-1546 G>T	6,005	0,005	1,423	0,491
<i>ESR1</i> :-397 T>C	0,313	0,855	0,648	0,723
<i>ESR1</i> :-351 A>G	9,709	0,008	0,648	0,723

**Таблица 2. Распределение частот генотипов по полиморфным маркерам исследуемых генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа соединительной ткани и генов эстрогеновых рецепторов, в группах наблюдения**

**Table 2. Distribution of genotypes by polymorphic markers of the studied genes regulating the type I collagen synthesis and estrogen receptor genes in study groups**

Ген/генотип	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
<i>COL1A1</i> :-1997 CC	30	37,5	22	55	3,326	0,069	0,491	0,227	1,060
<i>COL1A1</i> :-1997 CA	34	42,5	11	27,5	2,560	0,110	1,949	0,855	4,400
<i>COL1A1</i> :-1997 AA	16	20,0	7	17,5	0,108	0,743	1,179	0,441	3,148
<i>COL1A1</i> :-1546 GG	24	30,0	16	40,0	1,200	0,274	0,643	0,291	1,421
<i>COL1A1</i> :-1546 GT	29	36,25	18	45,0	1,373	0,242	0,695	0,321	1,504
<i>COL1A1</i> :-1546 TT	27	33,75	6	15,0	4,702	<b>0,031</b>	2,887	1,079	7,722
<i>ESR1</i> :-397 TT	30	37,5	20	50	1,714	0,191	0,600	0,279	1,293
<i>ESR1</i> :-397 TC	36	45	15	37,5	0,614	0,434	1,364	0,627	2,966
<i>ESR1</i> :-397 CC	14	17,5	5	12,5	0,500	0,480	1,485	0,494	4,462
<i>ESR1</i> :-351 AA	29	36,25	20	50	2,087	0,149	0,569	0,263	1,227
<i>ESR1</i> :-351 AG	26	32,5	15	37,5	0,296	0,587	0,802	0,363	1,773
<i>ESR1</i> :-351 GG	25	31,25	5	12,5	5,00	<b>0,026</b>	3,182	1,114	9,089

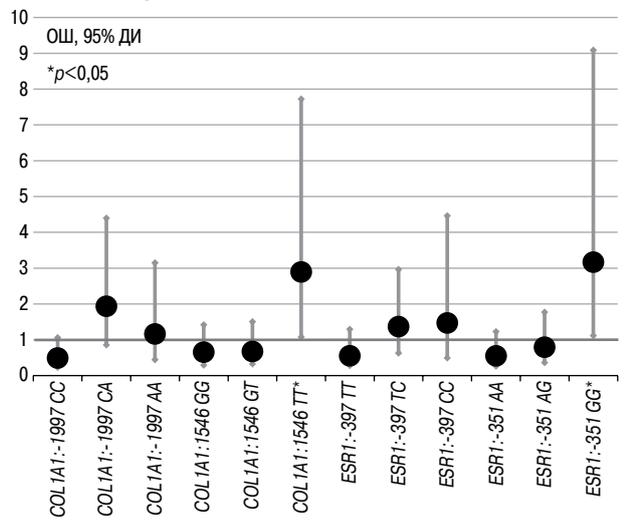
**Таблица 3. Распределение частот аллелей по полиморфным маркерам исследуемых генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа соединительной ткани и генов эстрогеновых рецепторов, в группах наблюдения**

**Table 3. Distribution of alleles by polymorphic markers of the studied genes regulating the type I collagen synthesis and estrogen receptor genes in study groups**

Ген/аллель	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
<i>COL1A1</i> :-1997 C	94	58,75	55	68,75	2,266	0,133	0,647	0,367	1,142
<i>COL1A1</i> :-1997 A	66	41,25	25	31,25			1,545	0,875	2,726
<i>COL1A1</i> :-1546 G	77	48,12	50	62,5	4,423	<b>0,036</b>	0,557	0,322	0,964
<i>COL1A1</i> :-1546 T	83	51,83	30	37,5			1,797	<b>1,038</b>	<b>3,110</b>
<i>ESR1</i> :-397 T	96	60,0	55	68,75	1,750	0,186	0,682	0,386	1,204
<i>ESR1</i> :-397 C	64	40,0	25	31,25			1,467	0,830	2,590
<i>ESR1</i> :-351 A	84	52,5	55	68,75	5,778	<b>0,017</b>	0,502	0,285	0,884
<i>ESR1</i> :-351 G	76	47,5	25	31,25			1,990	<b>1,131</b>	<b>3,504</b>

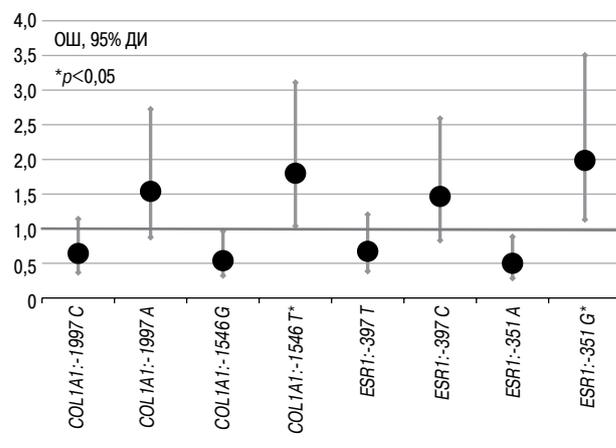
**Рис. 1. ОШ развития СНМ в зависимости от генотипа женщин основной группы и группы сравнения по полиморфным вариантам исследуемых генов.**

**Fig. 1. The odds ratio for stress urinary incontinence occurrence depending on the genotype of the women of the main and comparison groups by the polymorphic variants of the studied genes.**



**Рис. 2. Распределение частот аллелей по полиморфным маркерам исследуемых генов.**

**Fig. 2. Distribution of allele frequencies by polymorphic markers of the studied genes.**



Результаты проведенного анализа доминантной модели распределения частот генотипов (табл. 5, рис. 4) не выявили статистической значимости полиморфных маркеров исследуемых генов в основной группе и группе сравнения.

чия в частоте полиморфных аллелей G гена *ESR1:-351 A>G* и T *COL1A1:1546 G>T*. У женщин с СНМ вариантный аллель G гена *ESR1:-351* выявлен статистически значимо чаще, чем у пациенток группы сравнения [ОШ 1,990 (95% ДИ 1,131; 3,504);  $p=0,017$ ]. Также у женщин с СНМ значимо чаще выявлен вариантный аллель T гена *COL1A1:1546 G>T* [ОШ 1,797 (95% ДИ 1,038; 3,110);  $p=0,036$ ].

Для определения вероятного влияния генотипа на риск развития СНМ использованы рецессивная и доминантная модели распределения частот генотипов изучаемых генов у пациенток обеих групп.

При анализе рецессивной модели распределения частот генотипов (табл. 4, рис. 3) у женщин основной группы выявлены статистически значимо большие частоты полиморфного аллеля G гена *ESR1:-351* и аллеля T гена *COL1A1:1546*. Таким образом, генотип GG гена *ESR1:-351* [ОШ 3,182 (95% ДИ 1,079; 7,722);  $p<0,05$ ] и генотип TT гена *COL1A1:1546* [ОШ 2,887 (95% ДИ 1,114; 9,089);  $p<0,05$ ] можно расценивать как генотипы «риска» развития СНМ, так как их носительство увеличивает риск развития данного заболевания.

**Обсуждение**

При проведении молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа и генов рецепторов эстрогенов, в нашем исследовании выявлены следующие особенности. Генотип GG гена эстрогеновых рецепторов *ESR1:-351 A>G* и генотип TT гена *COL1A1:1546 G>T* обнаружены статистически значимо чаще у пациенток с СНМ, чем у пациенток без НМ. Напротив, у пациенток группы сравнения чаще встречались генотипы, содержащие аллель A гена *ESR1:-351 A>G* и аллель G гена *COL1A1:1546 G>T* в гетерозиготных и гомозиготных состояниях.

По данным проведенного анализа распределения частот аллелей по полиморфным локусам исследуемых генов получены статистически значимые различия в частоте полиморфного аллеля G гена *ESR1:-351* и аллеля T гена *COL1A1:1546*. У женщин с СНМ носительство минорного аллеля G полиморфного маркера *ESR1:-351 A>G* встречается чаще, чем у женщин без СНМ. Носительство аллеля T полиморфного маркера *COL1A1:1546 G>T* обнаружено статистически значимо чаще у пациенток основной группы, чем у женщин группы сравнения.

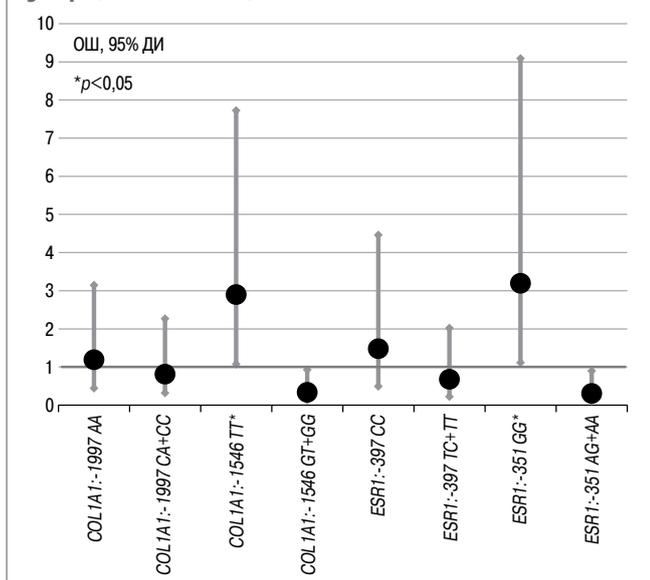
**Таблица 4. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (рецессивная модель)**

**Table 4. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (recessive model)**

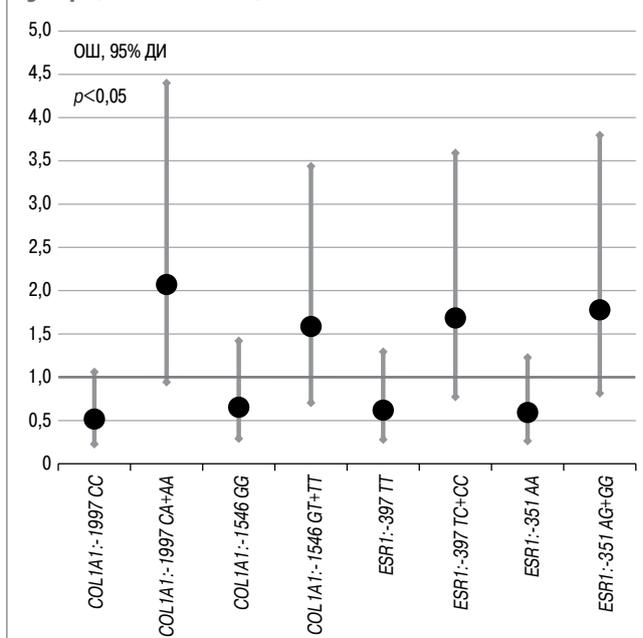
Ген/полиморфизм	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
COL1A1:-1997 AA	16	20,0	7	17,5	0,108	0,743	1,179	0,441	3,148
COL1A1:-1997 CA+CC	64	80,0	33	82,5			0,848	0,318	2,266
COL1A1:1546TT	27	21,25	6	17,5	4,702	<b>0,031</b>	2,887	1,079	7,722
COL1A1:1546 GT+GG	53	78,75	34	82,5			0,346	0,130	0,927
ESR1:-397 CC	14	17,5	5	12,5	0,500	0,480	1,485	0,494	4,462
ESR1:-397 TC+TT	66	82,5	35	87,5			0,673	0,224	2,024
ESR1:-351 GG	25	31,25	5	12,5	<b>5,00</b>	<b>0,026</b>	3,182	1,114	9,089
ESR1:-351 AG+AA	55	68,75	35	87,5			0,314	0,110	0,898

**Таблица 5. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (доминантная модель)****Table 5. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (dominant model)**

Ген/полиморфизм	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
COL1A1:-1997 CC	30	37,5	22	55,0	3,33	0,07	0,491	0,227	1,060
COL1A1:-1997 CA+AA	50	62,5	18	45,0			2,037	0,943	4,400
COL1A1:-1546 GG	24	37,5	16	45,0	1,200	0,274	0,643	0,291	1,421
COL1A1:-1546 GT+TT	56	62,5	24	55,0			1,556	0,704	3,438
ESR1:-397 TT	30	37,5	20	50,0	2,42	0,19	0,600	0,279	1,293
ESR1:-397 TC+CC	50	62,53	20	50,0			1,667	0,774	3,591
ESR1:-351 AA	29	36,25	20	50,0	2,09	0,15	0,569	0,263	1,227
ESR1:-351 AG+GG	51	63,75	20	50,0			1,759	0,815	3,796

**Рис. 3. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (рецессивная модель).****Fig. 3. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (recessive model).**

Таким образом, аллель G и генотип GG гена *ESR1:-351 A>G* и аллель T и генотип TT гена *COL1A1:1546 G>T* можно расценивать как аллели и генотипы «риска» развития СНМ, так как их носительство увеличивает риск данного заболевания. Напротив, присутствие в генотипах вариантных аллелей A гена *ESR1:-351 A>G* и G гена *COL1A1:1546 G>T* в гомо- или гетерозиготных состояниях обладает протективным эффектом в реализации СНМ. Генетически опосредованная дисфункция эстрогеновых рецепторов и нарушение синтеза коллагеновых волокон I типа могут являться одними из основополагающих механизмов возникновения СНМ в сочетании с цистоцеле. Китайскими исследователями определена ассоциация генотипа AG гена *ESR1 rs17847075* в доминантной модели ( $p=0,008$ ) или гетерозиготной модели ( $p=0,045$ ) и генотипа TC гена *ESR1 rs2234693* в доминантной модели ( $p=0,008$ ) или гетерозиготной модели ( $p=0,028$ ) с высокой вероятностью или развития ПТО и СНМ, что совпадает с данными, полученными в нашем исследовании [14]. Согласно другим исследованиям к факторам риска возникновения ПТО и СНМ могут быть отнесены ассоциации локусов инсерционно-делеционного полиморфизма и поли-

**Рис. 4. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (доминантная модель).****Fig. 4. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (dominant model).**

морфизма типа варьирующего числа tandemных повторов гена *COL3A1*, полиморфизма гена *COL1A1* и гена рецептора витамина D [15].

Носительство полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием СНМ в сочетании с цистоцеле, обуславливает изменения на клеточном и тканном уровнях, проявляясь в виде морфологической трансформации парауретральной ткани.

### Заключение

Генетически обусловленные нарушения функции эстрогеновых рецепторов и синтеза коллагеновых волокон I типа могут являться одним из важнейших механизмов реализации стрессовой инконтиненции. Исследование молекулярно-генетических детерминант стрессовой инконтиненции может обеспечить более глубокое понимание патогенетических механизмов возникновения данного патологического состояния и, соответственно, обосновать персонализированный подход к хирургической коррекции.

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

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

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

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

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

## Литература/References

1. Campeau L, Campeau L, Gorbachinsky I, et al. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. *BJU International*. 2011;108(8):1240-7. DOI:10.1111/j.1464-410X.2011.10385.x
2. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T, et al. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):326-35. DOI:10.1016/j.ajog.2014.04.006
3. Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, Handa VL. Association of delivery mode with pelvic floor disorders after childbirth. *JAMA*. 2018;320(23):2438-47. DOI:10.1001/jama.2018.18315
4. Dietz HP, Wilson PD, Milsom I. Maternal birth trauma: why should it matter to urogynaecologists? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(5):441-8. DOI:10.1097/GCO.0000000000000304
5. Huemer H. Pelvic organ prolapse. *Ther Umsch*. 2019;73(9):553-8 (in German). DOI:10.1024/0040-5930/a001037
6. Manning S. Genital complaints at the extremes of age. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(2):193-205. DOI:10.1016/j.emc.2019.01.003
7. Wu JM, Matthews CA, Conover MM, et al. Lifetime risk of stress incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1201-6. DOI:10.1097/AOG.0000000000000286
8. Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic organ prolapse. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):179-85.
9. Samimi P, Jones SH, Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2021;32:759-74. DOI:10.1007/s00192-020-04559-z
10. Устюжина А.С., Солодилова М.А., Полоников А.В., и др. Влияние генов COL1A1 и COL3A1 на пролапс тазовых органов у женщин. *Здравоохранение Таджикистана*. 2020;2:54-61 [Ustiuzhina AS, Solodilova MA, Polonikov AV, et al. Vliianie genov COL1A1 i COL3A1 na prolaps tazovykh organov u zhenshchin. *Zdravookhranenie Tadjikistana*. 2020;2:54-61 (in Russian)].
11. Chen HY, Lin WY, Chen YH, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;14:222-4.
12. Апокина А.Н. Прогнозирование эффективности хирургической коррекции пролапса тазовых органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012 [Apokina AN. Prognozirovanie effektivnosti khirurgicheskoi korektsii prolapsa tazovykh organov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian)].
13. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Иващенко Т.Э., и др. Особенности полиморфизма генов NAT2, GSTT1, GSTM1 у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014;2:36-40 [Rusina EI, Bezhenar' VF, Ivashchenko TE, et al. Osobennosti polimorfizma genov NAT2, GSTT1, GSTM1 u zhenshchin s prolapsom tazovykh organov i stressovym nederzhaniem mochi. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014;2:36-40 (in Russian)].
14. Abulaizi A, Abula A, Ababaikeli G, et al. Identification of pelvic organ prolapse risk susceptibility gene SNP locus in Xinjiang women. *Int Urogynecol J*. 2020;31(1):123-30.
15. Мехтиева Э.Р., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., и др. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин. *Практическая медицина*. 2017;7:102-5 [Mekhtieva ER, Iashchuk AG, Zainullina RM, et al. Rol' polimorfizma genov kollagena 1-go i 3-go tipov, gena retseptorov vitamina D v vzniknovenii nesostoiatel'nosti tazovogo dna u zhenshchin. *Prakticheskaja meditsina*. 2017;7:102-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023