

©Коллектив авторов, 2017  
УДК 618.1:611.018.2:575  
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-82-87

## Роль генетических полиморфизмов mmp и timp в генезе пролапса гениталий

М.Л. Ханзадян<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, А.Е. Донников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

**Цель:** определить ассоциацию генетических полиморфизмов семейства MMP и TIMP с риском развития пролапса гениталий (ПГ). **Материалы и методы:** обследованы 178 женщин в возрасте от 35-65 лет, 134 из них — с рецидивами ПГ (после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища) — рандомизированы по группам: I — с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (11,7 баллов, в среднем) (n=86); II — без признаков ДСТ (n=48). Контрольную III группу составили здоровые женщины без признаков ПГ (n=44). Использовано генотипирование методом полимеразной цепной реакции полиморфизмов MMP/TIMP с выделением образцов ДНК из цельной крови. **Результаты:** выявлены статистически значимые различия в распределении частот полиморфизмов в группах с ПГ и наличием признаков ДСТ и здоровых женщин: MMP9 (rs3918242), MMP9 (rs17576); MMP3 (rs3025058); MMP2 (rs2285053)(rs2285052). Вероятность развития несостоятельности тазового дна возрастала при выявлении генотипов CT гена MMP9 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6), AG гена MMP9 (OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0); 5A6A гена MMP3 (OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1); CT гена MMP2 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5). **Заключение:** выявление генетических предикторов ремоделирования тазового дна с формированием его несостоятельности позволяют расширить представление о патогенезе заболевания и стратифицировать женщин по группам риска развития, прогрессирования и рецидивирования ПГ после хирургических вмешательств.

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, генетические полиморфизмы.

**Для цитирования:** Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е., Донников А.Е. Роль генетических полиморфизмов MMP и TIMP в генезе пролапса гениталий. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):82-87. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-82-87.

**Контактное лицо:** Марина Лаертовна Ханзадян, e-mail: khmala@rambler.ru.

## The role of MMP and TIMP genetic polymorphisms in genital prolapse genesis

M.L. Khanzadyan<sup>1</sup>, V.E. Radzinskiy<sup>1</sup>, A.E. Donnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

**Objective:** to determine the association between MMP and TIMP genetic polymorphisms and GP risk. **Materials and methods:** The study involved 178 women aged 35 to 65, 134 of them with GP relapses (after hysterectomy by vaginal access because of a total and partial uterus and vaginal walls prolapse). Patients were randomized into the following groups: I – with manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD)(11.7 points on average)(n = 86); II – with no CTD signs (n = 48). Control group III consisted of healthy women without any GP signs (n = 44). Used: genotyping by polymerase chain reaction of MMP / TIMP polymorphisms with separation of DNA samples from whole blood. **Results:** Statistically significant differences were revealed in the distribution of polymorphisms frequencies in groups with GP and CTD signs compared to healthy women: MMP9 (rs3918242), MMP9 (rs17576); MMP3 (rs3025058); MMP2 (rs2285053)(rs2285052). The probability of pelvic floor failure increased while identifying genotypes: CT gene MMP9 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6), AG gene MMP9 (OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0); 5A6A gene MMP3 (OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1); CT gene MMP2 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5). **Conclusion:** Identification of genetic predictors of pelvic floor remodeling with the formation of its insolvency contribute to better understanding of the pathogenesis of the disease and allow to stratify women into risk groups of GP development, progression or recurrence after surgery.

**Key words:** pelvic organ prolapse, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix proteinases, genetic polymorphisms

**For citation:** Khanzadyan M.L., Radzinskiy V.E., Donnikov A.E. The role of MMP and TIMP genetic polymorphisms in genital prolapse genesis. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):82-87. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-82-87.

**Corresponding author:** Marina L. Hanzadyan, e-mail: khmala@rambler.ru.

**П**ролапс гениталий (ПГ) — серьезная медико-социальная проблема женщин всех возрастных групп, в большей степени в перименопаузальном периоде (более половины старше 50 лет), сопряженная со значительными неблагоприятными последствиями не только для здоровья, но и для качества жизни, трудоспособности, социального благополучия [1]. Вызывают беспокойство прогнозы об удвоении в ближайшие 30 лет количества обращений за медицинской помощью в связи с проявлениями несостоятельности тазового дна, возрастании оперативных вмешательств в области перинеологии на 45% [2].

Ежегодные материальные затраты в связи с оперативным лечением ПГ в США оцениваются в миллиард долларов; по прогнозам ВОЗ, 11,1% американок к 80 годам жизни будет выполнена хирургическая коррекция анатомических дефектов тазового дна, трети из них — повторно [3]. Утверждать о заболевании как о «скрытой эпидемии» позволяет возрастание среди пациенток с тазовой десценцией доли женщин репродуктивного возраста (практически треть). Именно этот сегмент больных при выраженной симптоматике дисфункции тазовых органов, проявляющейся в чувстве тяжести и инородного тела в нижних отделах живота, расстройствах мочеиспускания и диспареунии в связи с неполным опорожнением мочевого пузыря и кишечника утрачивает свою потенциальную фертильность [4]. Прогрессирование ПГ причиняет пациенткам значительные физические и психические страдания, неизменно отражаясь на их качестве жизни, вплоть до инвалидизации. Сложности ведения больных с тазовой десценцией предопределены их редкой обращаемостью на ранних стадиях заболевания и врачебными ятрогенными, когда начальные изменения анатомии тазового дна во внимание не принимаются. Выявление объективных признаков заболевания только у 40% женщин 45-85 лет, как и констатация «ложного благополучия» у двух третей рожавших пациенток с анатомическими признаками ПГ приводят к опасной отсроченности хирургических вмешательств для восстановления архитектоники тазового дна [5].

Прогноз для таких пациенток определяется не только степенью выраженности структурно-функциональных поражений тазового дна и клинических проявлений заболевания, но и качеством исполнения выбранной технологии оперативного лечения. Стратегическая значимость «хирургического этапа» в разрешении проблемы бесспорна, однако сопряжена с рядом аспектов: до сих пор ни одна из множества практикуемых технологий не может считаться устойчиво эффективной по причине развития послеоперационной несостоятельности, последующей череды пластических вмешательств и частич-

ной или полной нетрудоспособности пациенток нередко вскоре после вмешательств. Частота рецидивов ПГ после хирургического лечения может достигать 33-61,3% [6].

Признание мультифакториальности генеза ПГ способствовало поиску генов-кандидатов предрасположенности к заболеванию, составляющих звено патобиохимической концепции, которая раскрывает суть дестабилизации органно-тканевой архитектоники структур тазового дна [7]. Вариабельность дефектов генов, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, который обеспечивает прочность и целостность тканей и эластина и других компонентов межклеточного вещества и их многообразных сочетаний, определяет выраженную гетерогенность и полиморфизм дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в том числе, с точечными проявлениями на органном уровне.

Несмотря на положительные ассоциативные связи отдельных генетических полиморфизмов, контролирующих аномальный метаболизм белков внеклеточного матрикса (ВКМ) в структурах тазового дна за счет дисбаланса между активностью матриксных металлопротеиназ (ММР) и их антагонистов — специфических тканевых ингибиторов (ТИМР), составить полное представление о генетической основе ПГ проблематично вследствие неоднозначности и фрагментарности данных [8,9]. Различные выводы о генах-кандидатах может объясняться генетической разнородностью популяций в зарубежных исследованиях, где рандомизация по этнической принадлежности не соблюдается.

Приоритетность генетических исследований в диагностике причин соединительнотканной недостаточности при тазовой десценции неоспоримо является возможностью стратифицировать на основании выявленных молекулярных предикторов женщин по группам риска развития заболевания на стадии начальных его проявлений и дифференцированному выбору лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования — определить ассоциацию генетических полиморфизмов семейства ММР и ТИМР с риском развития ПГ.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой — заслуженный деятель науки РФ проф., член-корресп. РАН В.Е. Радзинский).

В исследование включены 178 женщин, обратившихся для обследования в гинекологическое отделение ГКБ

№64, из которых 134 — с рецидивами ПГ (35-65 лет) после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища. После обследования на предмет наличия признаков ДСТ их рандомизировали по группам: I — с проявлениями недифференцированной ДСТ (малые и большие — 1 и 2 балла соответственно; суммарная градация — до 9 баллов и 10-16 соответственно) (n=86), II группа — без признаков ДСТ (n=48). Контрольную III группу составили здоровые женщины в возрасте от 35 до 52 лет без признаков ПГ (15 женщинам проведена гистерэктомия абдоминальным доступом по поводу гиперпластических процессов матки — миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия) (n=44).

Критерии включения — наличие несостоятельности тазового дна, признаков недифференцированной ДСТ по критериям Т.И. Кадуриной (2009) для соответствующей группы [10]. Критерии исключения — злокачественные и аутоиммунные заболевания. Степень выраженности ПГ оценивали по классификации POP-Q (pelvic organ prolapse quantification), предложенной Международным обществом по удержанию мочи (ICS) (1996). Все женщины основной и контрольной групп имели сопоставимое количество родов в анамнезе. Изучен анамнез жизни, включая перенесенные соматические заболевания. Особое внимание уделено заболеваниям, входящим в симптомокомплекс ДСТ.

В I группе по одному и два малых признака недифференцированной ДСТ констатировали у 39 женщин (45,0% за счет вегетососудистых дисфункций, астенического типа телосложения, легкого образования гематом при незначительных ударах, плоскостопия, миопии, склонности к мышечной астении по данным кистевой манометрии). Большие признаки ДСТ включали наличие патологий скелета, грыж переднебрюшной стенки (паховые и пупочные), склонность к аллергическим реакциям, заболеваниям бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, высокую частоту варикозной болезни, пролапс митрального клапана. Суммарная балльная оценка составила 11,7 баллов, в среднем.

В контрольной группе пролапс митрального клапана обнаружили у четырех женщин, у двух — варикозное расширение вен.

Выполнен анализ генетических полиморфизмов генов MMP и TIMP (n=178): MMP2 rs2285053 (rs2285052) (735 C>T); MMP3 rs3025058 (1171 del>T [5A>6A]); MMP9 rs3918242 (1562 C>T); MMP9 rs17576 (836 (855) A>G (Gln279Arg)); TIMP2 rs2277698 (303 C>T (Ser101Ser)). Генотипы определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом кривых плавления модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes) с помощью коммерческих тест-систем (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). ДНК для генотипирования выделяли из образцов периферической крови взятой с ЭДТА в качестве антикоагулянта с помощью комплекта реагентов «Проба-ГС-генетика». Определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программного обеспече-

ния SPSS 13 for Windows.

Для определения статистической значимости различий частот генотипов в группах больных применяли критерий  $\chi^2$ . Распределение генотипов по исследованному полиморфному локусу проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. При статистическом анализе результатов рассчитывали частоту встречаемости генотипов, отношение шансов (OR) и его 95%-ный доверительный интервал (OR 95% CI). При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывалась вероятность ошибки p (значимость при  $p \leq 0,05$ ) с учетом введения поправки Бонферрони.

### Результаты

Анализ распределения частот генотипов локуса 1562 гена MMP9 больных с ПГ показал значимые различия в зависимости от наличия в группах признаков ДСТ (табл. 1).

Частота полиморфизма rs3918242 гена MMP9 в обеих группах с несостоятельностью тазового дна превосходила показатель здоровых женщин (0,29), однако достоверно чаще — при наличии проявлений ДСТ (0,54) ( $p=0,007$ ; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6). Аллель СТ чаще определяли у женщин с ПГ без признаков ДСТ (0,43 против 0,29) и сопоставимо с показателем встречаемости «протективно-го» аллеля СС (0,48).

Распределение полиморфизма AG rs17576 гена MMP9 у больных с несостоятельностью тазового дна без признаков ДСТ и здоровых статистически не отличалось (0,33 и 0,32). В группах с клиническими проявлениями ДСТ частота генотипа AG достоверно преобладала (0,62 против 0,32,  $p=0,01$ ; OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0), указывая на ассоциативную связь полиморфизма с ПГ.

Генотипы СТ (полиморфизм rs3918242) и AG (rs17576) гена MMP9 в настоящем исследовании преобладали у женщин с ПГ и проявлениями ДСТ. Повышенный удельный вес полиморфизма 5A6A достоверно чаще выявляли у пациенток с ПГ, однако после введения поправки Бонферрони ассоциации в группе женщин без ДСТ оказались незначимы.

При наличии проявлений ДСТ для полиморфизма rs3025058 (1171 del>T [5A>6A]) гена MMP3 была доказана связь с ПГ (0,52 против 0,45,  $p=0,009$ ; OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1), что давало основание считать его фактором избыточной деградации ВКМ и ремоделирования структур тазового дна. Носительство варианта rs2285053 (rs2285052) СТ гена MMP2 (0,32 против 0,27) у больных ПГ без проявлений ДСТ встречалось несколько чаще, чем в контрольной группе, однако после введения поправки Бонферрони статистически значимых отличий выявлено не было. В группах с клиническими признаками ДСТ у носителей полиморфизма СА была установлена взаимосвязь с развитием тазовой десценции даже после поправки на множественные сравнения (0,44 против 0,27,  $p=0,007$ ; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5).

Распределение полиморфных вариантов гена TIMP2 rs2277698 между группами женщин с ПГ без проявлений ДСТ и контролем значимо не отличалось, несмотря на некоторое преобладание аллеля GA (0,42 и 0,32). Генотип

Таблица /Table 1

## Частота генетических полиморфизмов ММР и ТИМР2

№ N	Группы Groups			N	Пролапс гениталий Pelvic organ prolapse	Контроль Control group	P(<0,0167) p-value	OR	CI
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP9 1562 C>T	CC	абс.	66	41	25	0,32 доминантная модель prepotent model	1,4	0,7-3,0
			%		0,48	0,57			
		CT	абс.	50	37	13			
			%		0,43	0,29			
		TT	абс.	14	8	6			
			%		0,09	0,14			
СДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP9 1562 C>T	CC	абс.	39	14	25	0,007 доминантная модель prepotent model	3,2	1,3-7,6
			%		0,29	0,57			
		CT	абс.	39	26*	13			
			%		0,54	0,29			
		TT	абс.	14	8	6			
			%		0,17	0,14			
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP9 836 (855) A>G	AA	абс.	72	49	23	0,37 доминантная модель prepotent model	1,6	0,6-4,7
			%		0,57	0,52			
		AG	абс.	42	28	14			
			%		0,33	0,32			
		GG	абс.	16	9	7			
			%		0,1	0,16			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP9 836 (855) A>G	AA	абс.	36	13	23	0,01 доминантная модель prepotent model	2,9	1,2-7,0
			%		0,27	0,52			
		AG	абс.	44	30*	14			
			%		0,62	0,32			
		GG	абс.	12	5	7			
			%		0,1	0,16			
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP3 1171 Del>T 5A>6A	5A5A	абс.	27	20	7	0,02 доминантная модель prepotent model	2,6	1,1-5,7
			%		0,23	0,16			
		5A6A	абс.	69	49	20			
			%		0,57	0,45			
		6A6A	абс.	34	17	17			
			%		0,19	0,39			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP3 1171 Del>T 5A>6A	5A5A	абс.	23	16	7	0,009 доминантная модель prepotent model	3,7	1,3- 10,1
			%		0,33	0,16			
		5A6A	абс.	45	25*	20			
			%		0,52	0,45			
		6A6A	абс.	24	7	17			
			%		0,15	0,39			
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP2 735 C>T	CC	абс.	62	35	27	0,03 доминантная модель prepotent model	2,3	1,1-4,9
			%		0,47	0,61			
		CA	абс.	55	43	12			
			%		0,32	0,27			
		AA	абс.	13	8	5			
			%		0,2	0,11			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP2 735 C>T	CC	абс.	46	19	27	0,007 доминантная модель prepotent model	3,2	1,3-7,5
			%		0,39	0,61			
		CA	абс.	33	21*	12			
			%		0,44	0,27			
		AA	абс.	13	8	5			
			%		0,17	0,11			
БезДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	TIMP2 G>A 101 S	GG	абс.	56	33	23	0,13 доминантная модель prepotent model	1,8	0,8-3,7
			%		0,38	0,52			
		GA	абс.	61	47	14			
			%		0,55	0,32			
		AA	абс.	13	6	7			
			%		0,07	0,16			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	TIMP 2 G>A 101 S	GG	абс.	46	23	23	0,43 доминантная модель prepotent model	1,6	0,5-5,6
			%		0,4	0,52			
		GA	абс.	34	20	14			
			%		0,42	0,32			
		AA	абс.	12	5	7			
			%		0,1	0,16			



GA в группе женщин с клиническими признаками ДСТ составил 0,5 ( $p=0,007$ ; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5), в группе сравнения встречался реже (0,27).

### Обсуждение

Роль протеазы MMP-9, кодируемой одноименным геном, как кофактора избыточной деградации коллагена и эластина во ВКМ в структурах тазового дна и вагинальной ткани женщин с ПГ ранее обсуждалась, подтверждая значимость выводов [2,4].

Chen и соавт., изучавшие частоту встречаемости трех одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) MMP9 (rs3918242, rs17576 и rs2250889) в популяции тайваньских женщин — 92 со II-IV стадиями ПГ и 152 здоровых, — с помощью метода многофакторной логистической регрессии установили существенное различие в распределении полиморфизма rs17576 между группами [8].

Несмотря на данные о возрастании при тазовой десценции активности MMP9, по результатам мета-анализа в четырех выборках итальянских женщин, тайваньской и белых американок значительных различий в частоте полиморфизма rs17576 одноименного гена установлено не было [7].

Совокупный эффект встречаемости полиморфизма rs3918242 гена MMP9 в мета-анализе двух выборок был незначителен, тогда как ассоциативные связи для других полиморфных локусов оказались наиболее выраженными: 1) rs3918253 (OR=0,64, 95% CI 0.41-1.0,  $p = 0,05$ ); и 2) rs3918256 (OR=0,64, 95% CI 0.41-1.01,  $p = 0,05$ ) [9].

Высокая функциональная активность гомозиготного аллеля 5A5A гена MMP3 позволяет рассматривать его как один из ключевых медиаторов в развитии несостоятельности тазового дна.

Носительство аллеля 6A ассоциировалось с низкой функциональной активностью и, соответственно, сниженной экспрессией белка в структурах связочного аппарата тазового дна в сравнении с представительницами с генотипом 5A5A.

Избыточная биодegradирующая способность MMP-3, стромелизина-1, на компоненты ВКМ (протеогликаны, коллаген II, IV, IX и XI типов, ламинин и фибронектин)

оказалась предопределена преобладанием полиморфизма rs3025058 гена MMP3 (1171 del>T [5A>6A]).

Ассоциация полиморфизма 5A6A с развитием тазовой десценции только в группе с проявлениями ДСТ позволяет утверждать о ПГ как частном органном поражении, точечной реализации генетической предрасположенности. Данное заключение отличается от результатов мета-анализа о причастности полиморфизма гена MMP3 к развитию тазовой десценции в двух выборках европейских женщин и побуждает к дальнейшим исследованиям в области анализа генетических предикторов заболевания [7].

Тенденция к превалированию полиморфного варианта rs2277698 гена TIMP2 при ПГ позволяет утверждать о генетической детерминированности к развитию заболевания и возможности выявления предрасполагающих комбинаций с формированием групп риска.

### Выводы

Преобладающее количество ассоциативных моделей у женщин с ПГ и признаками ДСТ позволяют сделать вывод о молекулярной идентичности коллагенопатий и патобиохимических нарушений, реализующихся в различных топологических проявлениях - варикозном расширении вен, гипермобильности суставов и несостоятельности тазового дна.

Таким образом, реализация патологического ремоделирования тазового дна доказуема, однако альтернативой инвазивным морфологическим и иммуногистохимическим методам исследования должно стать генетическое типирование, проводить которое следует при наличии наследственной отягощенности, проявлений ДСТ или начальных проявлениях заболевания. Распознавание генетических детерминант патобиохимических реакций, определяющих аномальный метаболизм в СТ компонентах тазового дна и формирование структурно-функциональных дефектов его остова будет способствовать персонализации тактики ведения женщин группы риска развития ПГ.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов и интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Budatha M., Roshanravan S., Zheng Q., Weislander C., Chapman S.L., Davis E.C., et al. Extracellular matrix proteases contribute to progression of pelvic organ prolapse in mice and humans. // *J Clin Invest.* - 2011. - V.121, N5. - P. 2048–2059. doi: 10.1172/JCI45636
2. Zong W., Stein S.E., Starcher B., Meyn L.A., Moalli P.A. Alteration of vaginal elastin metabolism in women with pelvic organ prolapsed. // *Obstet Gynecol.* - 2010. - V. 115. - N 5. - P. 953–61. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da7946
3. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Журавлева А.С. Эффективность использования сетчатых протезов при осложненных формах пролапса гениталий // *Российский вестник акушера-гинеколога.* - 2009. - № 1. - С. 76–81.
4. Радзинский В. Е. *Перинеология.* - Москва, 2010.
5. Karam J.A., Vazquez D.V., Lin V.K., Zimmern P.E. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. // *BJU*

### REFERENCES

1. Budatha M, Roshanravan S, Zheng Q, Weislander C, Chapman SL, Davis EC, et al. Extracellular matrix proteases contribute to progression of pelvic organ prolapse in mice and humans. *J Clin Invest.* 2011;121(5):2048–2059. doi: 10.1172/JCI45636
2. Zong W., Stein S.E., Starcher B., Meyn L.A., Moalli P.A. Alteration of vaginal elastin metabolism in women with pelvic organ prolapsed. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):953–61. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da7946
3. Buyanova SN, Schukina NA, Zhuravleva AS. Efficiency of use of mesh artificial limbs at the complicated forms of a prolapse of genitals. *The Russian messenger of the obstetrician-gynecologist.* 2009;(1):76–81.
4. Radzinsky VE. *Perineology.* Moscow; 2010. (in Russ.)
5. Karam JA, Vazquez DV, Lin VK, Zimmern PE. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. *BJU Int.* 2007;100(2):346–50. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06998.x

- Int.* – 2007. – V. 100. – N 2. – P. 346–50. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06998.x
6. Yu H.Y., Yang X., Li G.H. Prospective study of the impact on lower urinary tract symptoms after pelvic organ prolapse surgery. // *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* – 2011. – V. 46. – N 8. – P. 570-3. (in Chinese)
  7. Cartwright R., Kirby A.C., Tikkinen K.A., Mangera A., Thiagamoorthy G., Rajan P., et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – V. 212. – N 2. – P. 199. e1-24. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.005
  8. Feng Y., Wang Y., Yan B., Li L., Deng Y. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. // *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* – 2010. – V. 149. – N 2. – P.222–4. doi: 10.1111/cts.12409
  9. Wu J.M., Visco A.G., Grass E.A., Craig D.M., Fulton R.G., Haynes C., et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic polymorphisms and the risk for advanced pelvic organ prolapse. // *Obstet Gynecol.* – 2012. – V. 120. – N 3. – P. 587-93. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262234b
  10. Кадурина Т.И. *Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация).* - СПб.: Невский диалект; 2000.
  6. Yu HY, Yang X, Li GH. Prospective study of the impact on lower urinary tract symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* 2011;46(8):570-3. (in Chinese)
  7. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A, Thiagamoorthy G, Rajan P, et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):199. e1-24. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.005
  8. Feng Y, Wang Y, Yan B, Li L, Deng Y. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2010;149(2):222–4. doi: 10.1111/cts.12409
  9. Wu JM, Visco AG, Grass EA, Craig DM, Fulton RG, Haynes C, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic polymorphisms and the risk for advanced pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2012;120(3):587-93. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262234b
  10. Kadurina TI. *Connective tissue dysplasia.* SPb.: ELBI; 2009. (in Russ.)

## Информация об авторе

**Ханзадян Марина Лаертовна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. E-mail: khmala@rambler.ru.

**Радзинский Виктор Евсеевич** — член-корреспондент РАН, дмн, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. E-mail: radzinsky@mail.ru.

**Донников Андрей Евгеньевич** — кмн, старший научный сотрудник, врач лаборатории молекулярно-генетических методов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия. E-mail: a\_donnikov@oparina4.ru.

## Information about the author

**Marina L. Khanzadyan** — PhD, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Gynecology and Reproductive of medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: khmala@rambler.ru.

**Viktor E. Radzinskiy** — Doctor of Medicine, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru.

**Andrej E. Donnikov** — PhD (Med.), Senior Researcher of the Laboratory Of Molecular –genetic Methods, V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. E-mail: a\_donnikov@oparina4.ru/

Получено / Received 15.11.2017

Принято к печати / Accepted: 03.12.2017