

Оцінювання поліморфізму rs1800012 гена COL1A1 й стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини як предикторів пролапсу тазових органів

О.М. Прощенко, Д.О. Говсеєв

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті представлено дані про асоціацію поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 і стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини із розвитком піхвового пролапсу в українській популяції.

Мета дослідження: визначення прогностичної значущості поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 і клініко-анамнестичних стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини як факторів, пов'язаних з розвитком піхвового пролапсу в українській популяції.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети було проведено дослідження поліморфізму у локусі rs1800012 гена COL1A1 методом полімеразної ланцюгової реакції у зразках венозної крові 120 жінок. До основної групи увійшли 60 пацієнок із піхвовим пролапсом III, IV ступенів, який потребував оперативної корекції; до групи порівняння – 60 жінок без дисфункції тазового дна.

До діагностичного алгоритму включали фізикальний огляд, збір загального й гінекологічного анамнезу, оцінювання стану тазового дна та уrogenітальної дисфункції. Ступінь вираженості пролапсу тазового дна визначали за класифікацією POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

Результати. Під час аналізу клініко-анамнестичних даних у жінок обох досліджуваних груп виділено супутню патологію із можливим зв'язком із ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини як фактори ризику розвитку дисфункції тазового дна: 37 осіб в основній групі проти 21 пацієнтки групи порівняння ($\chi^2=8,5428$; $p=.003469$). Поширеність поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 у варіанті гомозиготи (TT) у даному дослідженні виявлено в основній групі у 8 зразках (13,33%) і тільки у 2 (3,33%) – у групі порівняння. Представлений поліморфізм у варіанті гетерозиготи (GT) в основній групі – у 19 зразках (31,67%) і тільки у 12 (20,00%) – у групі порівняння ($\chi^2=7,3199$; $p=.025734$).

Висновки. Установлено асоціацію поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 ($p=.025734$) і клініко-анамнестичних стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) ($p=.003469$) із розвитком пролапсу тазових органів, що є свідченням значущості генетичних змін й ремодуляції сполучної тканини в етіології генітального пролапсу. Найвищий стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини збільшує ризик пролапсу тазових органів у 3 рази (OR=3,788; 95% CI: 1,664–8,624), поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 – у 2 рази при гетерозиготному варіанті (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633) та у 3 рази – при гомозиготному варіанті (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969).

Ключові слова: пролапс тазових органів, поліморфізм rs1800012 COL1A1, стигми недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Evaluation of COL1A1 gene rs1800012 polymorphism and non-differentiated connective tissue dysplasia as predictors of pelvic organ prolapse

O.M. Proshchenko, D.O. Govseev

The article presents data on the association of the rs1800012 polymorphism of the procollagen type I alpha (α) 1 COL1A1 gene and the stigma of non-differentiated connective tissue dysplasia with the development of vaginal prolapse in the Ukrainian population.

The objective: to determine the prognostic significance of the rs1800012 polymorphism of the procollagen type I alpha (α) 1 COL1A1 gene and the clinical and anamnestic stigmata of non-differentiated connective tissue dysplasia as factors associated with the development of vaginal prolapse in the Ukrainian population.

Materials and methods. In order to achieve the research aim, polymorphism in the rs1800012 locus of the COL1A1 gene was studied by polymerase chain reaction in venous blood samples of 120 women. The main group included 60 patients with vaginal prolapse III, IV, who had indications for surgical correction; to the comparison group – 60 women without pelvic floor dysfunction.

The diagnostic algorithm included a physical examination, taking the general and gynecological history, evaluation of the state of the pelvic floor and urogenital dysfunction. The severity of pelvic floor prolapse was assessed based on the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) classification.

Results. During the analysis of clinical and anamnestic data in women of both research groups, concomitant pathology with a possible connection with signs of non-differentiated connective tissue dysplasia was identified as risk factors for the

development of pelvic floor dysfunction: 37 people in the main group versus 21 patients in the comparison group ($\chi^2=8.5428$; $p=.003469$).

The prevalence of rs1800012 polymorphism of the gene procollagen type I alpha (α) 1 COL1A1 in the homozygous variant (TT) in this study was found in the main group in 8 samples (13.33%) and only in 2 (3.33%) – in the comparison group. The presented polymorphism in the heterozygous variant (GT) in the main group was determined in 19 samples (31.67%) and only in 12 (20.00%) – in the comparison group ($\chi^2=7.3199$; $p=.025734$).

Conclusions. The association of the rs1800012 polymorphism in the COL1A1 gene ($p=.025734$) and clinical and anamnestic stigmata of non-differentiated connective tissue dysplasia (NDST) ($p=.003469$) with the development of pelvic organ prolapse was established, which is evidence of the importance of genetic changes and connective tissue remodeling in the etiology of genital prolapse.

The presence of NDST stigma increases the risk of pelvic organ prolapse by 3 times (OR=3.788; 95% CI: 1.664–8.624), polymorphism rs1800012 in the COL1A1 gene – by 2 times with the heterozygous variant (OR=2.400; 95% CI: 1.230–6.633) and 3 times with the homozygous variant (OR=3.275; 95% CI: 1.300–19.969).

Keywords: pelvic organ prolapse, rs1800012 COL1A1 polymorphism, stigmas of non-differentiated connective tissue dysplasia.

Найбільш частою гінекологічною операцією, що виконують у світі з приводу генітального пролапсу та лейоміоми, є гістеректомія. Близько 11% черезпіхвових гістеректомій виконують з приводу десценції тазового дна, у жінок у менопаузі цей показник зростає до 33% [1, 2], близько 30% пацієток після хірургічної корекції вимагають повторного втручання [3].

Для практикуючого лікаря важливим залишається визначення факторів ризику та розроблення програми прогнозування і реабілітації даного ускладнення. Потенційно модифіковані визначені фактори дозволяють уже на передопераційному етапі прогнозувати та визначати персоналізований ризик для пацієнтки і також оптимізувати лікувальну тактику, обґрунтувати вибір методу оперативного втручання та програму превентивних заходів.

Сучасні дані свідчать про те, що на формування піхвового пролапсу впливають як генетичні (расова/етнічна приналежність, сімейний анамнез, синдроми Марфана або Елерса–Данло), так і набуті фактори (вік, індекс маси тіла, паритет, пологові травми). Уперше про існування спадкових факторів ризику пролапсу тазового дна було сповіщено більше ніж 150 років тому [4], і з часом численні дослідження підтверджують сімейну асоціацію даної патології. Три великі мета-аналізи продемонстрували вплив сімейної історії на розвиток або рецидив піхвового пролапсу із співвідношенням шансів у діапазоні від 1,84 до 2,64 у родичів першої лінії споріднення [5–7].

Система підтримки тазового дна має важливе значення для нормального анатомічного положення тазових органів. Певні фактори ризику можуть впливати на структуру та функцію сполучної тканини, м'язів і нервів тазового дна і, як наслідок, бути предикторами пролапсу. Колагенові волокна є основними компонентами сполучної тканини.

Було аналітично опрацьовано дослідження, які присвячені вивченню ролі поліморфізму генів, що контролюють синтез та деградацію сполучної тканини: COL1A1, COL3A1, COL18A1, COL14A1, COL5A1, COL4A2 [8–13], ламінін (LAMC1) [14, 15], матриксні металопротеїнази (MMP1, MMP3, MMP9) [16], виявляли також окремі наукові пошуки щодо місця мутації ESR1, FBLN5, PGR [17].

COL1A1 утворює колаген типу 1, найбільш поширений у людини, і саме тому його вибрали у даному дослідженні; rs1800012 було ідентифіковано як реплікований

локус. Ген розташовується на довгому плечі хромосоми 17 (17q21.33), правіше на +1245 пар нуклеотидів Sp1-зв'язувального сайту. Sp1-поліморфізм (міжнародний код rs1800012) впливає на зміну нормального співвідношення альфа1- і альфа2-ланцюгів колагену 1-го типу внаслідок посилення транскрипційної активності і синтезу альфа1-ланцюга. Цей поліморфізм зумовлений заміною залишку гуанідину (G) на залишок тимідину (T) у першому інтроні гена COL1A1 (G→T). Отже, утворюються три різні генотипи: гомозиготи G/G, гетерозиготи G/T і гомозиготи T/T. Така мутація є важливою, оскільки вона впливає на розпізнавання їхнього сайту зв'язування фактора транскрипції Sp1, таким чином впливаючи на експресію гена COL1A1. Цей поліморфізм детально досліджували у зв'язку з остеопорозом і визначили, що мінорний алель T помірно пов'язаний зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та підвищеним ризиком переломів [18].

Мета дослідження: визначення прогностичної значущості поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 і клініко-анамнестичних стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини як факторів, пов'язаних з розвитком піхвового пролапсу в українській популяції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було проведено дослідження поліморфізму у локусі rs1800012 гена COL1A1 у 120 пацієток. Середній вік жінок на час обстеження становив $52,2 \pm 2,4$ року.

До основної групи увійшли 60 пацієток із піхвовим пролапсом III, IV ступенів, який потребував оперативної корекції, з них: 22 пацієнтки з неспроможністю тазового дна та гістеректомією з приводу міоми матки в анамнезі (у 9 пацієток верифіковано апікальний пролапс, у 5 – урогенітальні розлади та стресове нетримання сечі та у 8 – поєднання симптоматики) і 28 жінок без гістеректомії, 17 із них – із безсимптомною міомою.

До групи порівняння увійшли 60 жінок, із них 13 жінок з гістеректомією без дисфункції тазового дна.

До діагностичного алгоритму включали фізикальний огляд, збір загального й гінекологічного анамнезу, оцінювання стану тазового дна та урогенітальної дисфункції. Ступінь вираженості пролапсу тазового дна оцінювали за класифікацією POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), запропонованою Міжнародним товариством з нетримання сечі – ICS.

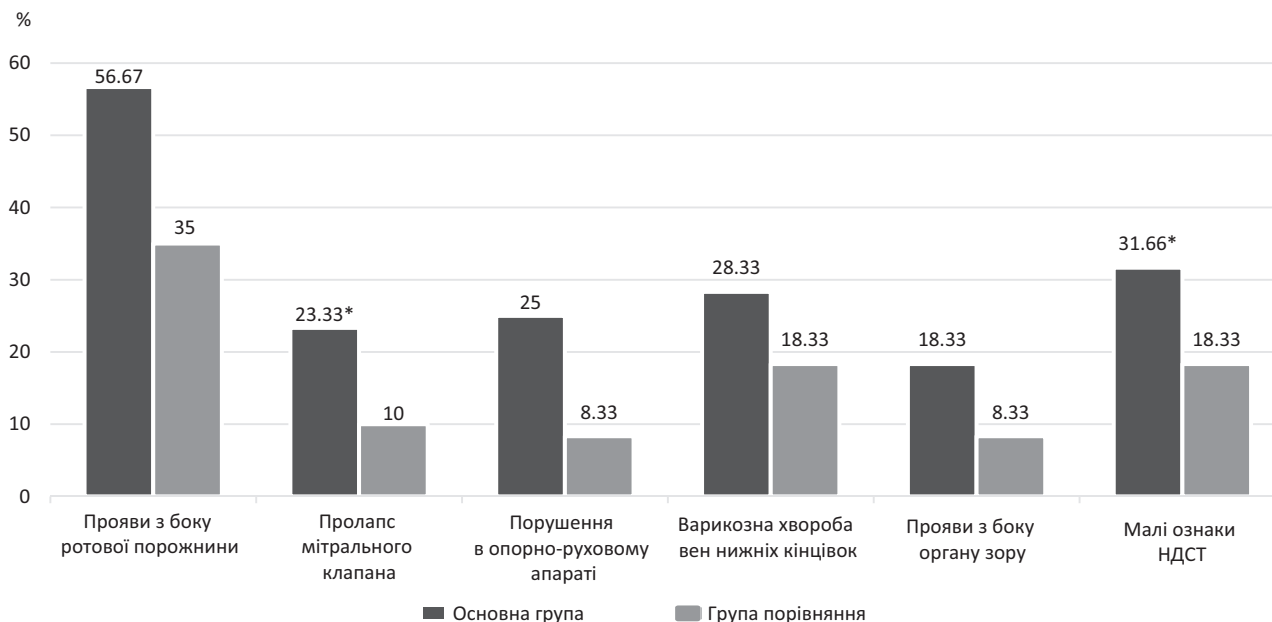


Рис. 1. Екстрагенітальна патологія, пов'язана із ознаками НДСТ (n=120), %

Примітка. * – Різниця статистично значуща щодо даних групи порівняння, $p < 0,05$.

Критеріями включення до дослідження були: вік пацієнок від 45 до 55 років, піхвовий пролапс, згода пацієнтки на участь у дослідженні. Критерії виключення: тяжкі соматичні захворювання, які формували преморбідний фон пацієнтки до операції, відмова пацієнок від участі у дослідженні.

Аналіз поліморфного ДНК-локусу rs1800012 гена COL1A1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зразках венозної крові обстежених жінок. Дослідження виконували у лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Для визначення поліморфізму досліджуваного гена виконували ПЛР з використанням TaqMan® Assays rs1800012 фірми Thermo Scientific. Дослідження проводили у 20 мкл реакційної суміші, що містила 10 мкл TaqMan® Universal PCR Master Mix, 0,5 мкл 40 TaqMan® Assays, 7,5 мкл вільної від нуклеаз води та 2 мкл ДНК (10 нг).

ПЛР проводили в ампліфікаторі Applied Biosystems™ 7500 Real-Time PCR Systems із додержанням відповідного до протоколу температурного режиму реакції. Алелі, наявні у зразку, ідентифікували шляхом вимірювання флуоресценції на каналах дослідження FAM та VIC.

Статистичний аналіз було проведено у середовищі статистичного програмування R (r-project.org, ver. 4.0). Для оцінювання можливого впливу клінічних факторів, а також поліморфізму rs1800012 гена COL1A1, був застосований метод однофакторного аналізу хі-квадрат. Багатофакторний аналіз був проведений з використанням бінарної логістичної регресії для розрахунку відношення шансів. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу клініко-анамнестичних даних у жінок обох досліджуваних груп виділено низку факторів екстрагенітальної патології із урахуванням можливого зв'язку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини – НДСТ (рис. 1) й імовірного ризику розвитку дисфункції тазового дна, серед яких:

- прояви з боку ротової порожнини: високе і «го-тичне» піднебіння, порушення прикусу, розщеплення язичка, скошеність підборіддя, пародонтоз, які верифіковано в основній групі у 34 (56,67%) спостереженнях проти 21 (35,00%) у групі порівняння, причому у 3 (5,00%) жінок пародонтоз поєднувався із глосоднією,
- пролапс мітрального клапана – у 14 (23,33%) проти 6 (10,00%) відповідно,
- варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – у 17 (28,33%) проти 11 (18,33%) відповідно,
- порушення в опорно-руховому апараті (деформація грудної клітки, сколіоз, кіфоз, плоскостопість, син-, полі-, арахнодактилія, гіпермобільність суглобів) – у 15 (25,00%) проти 5 (8,33%) відповідно,
- міопія у поєднанні із астигматизмом чи без нього, епікант, нетипово широко або близько розташовані очі – в 11 (18,33%) проти 5 (8,33%) відповідно,
- фенотипові «малі» ознаки НДСТ (доліхоцефалія, коротка шия, викривлення носової перегородки, високий зріст, астенична тілобудова, знижена еластичність шкіри, стрії, гемангіоми, ластовиння, рудий колір волосся тощо) – у 19 (31,66%) проти 11 (18,33%) відповідно.

Слід підкреслити, що в 11 жінок виявлено поєднання щонайменше трьох із перерахованих вище ознак. І що цікаво: у 7 із них відзначено виконання гістеректомії в анамнезі.

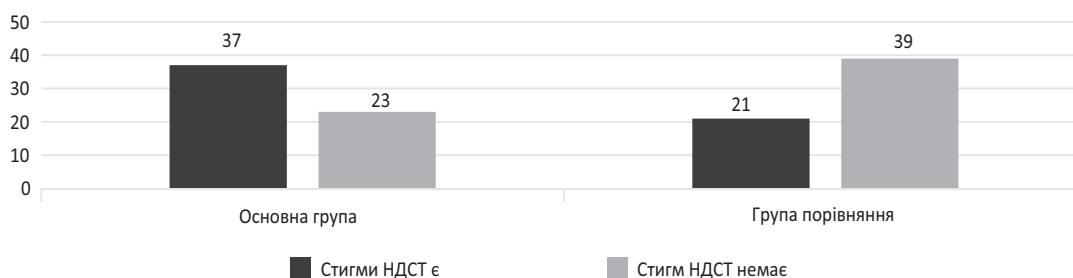


Рис. 2. Поширеність фенотипових ознак НДСТ серед пацієнток досліджуваних груп (n=120), %

Примітки: $\chi^2 = 8,5428$, $p = ,003469$ (результат вважається статистично значущим при $p < ,05$).

Розподіл пацієнток у досліджуваних групах з урахуванням наявності хоча б однієї із зазначених вище ознак у поєднанні із «малими» фенотиповими ознаками НДСТ представлено на рис. 2.

Отримані результати демонструють, що наявність клініко-анамнестичних стигм НДСТ збільшує ризик пролапсу тазових органів у 3 рази (OR (Odds ratio) = 3,788; 95% CI (Confidence Interval): 1,664–8,624, статистична значущість – 0,002, коефіцієнт регресії – 1,332).

Розподіл пацієнток у досліджуваних групах з урахуванням генотипу поліморфного варіанта rs1800012 гена COL1A1 представлено у таблиці.

Поширеність поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 представлено на рис. 3: у варіанті гомозиготи (ТТ) у даному дослідженні його виявлено в основній групі у 8 (13,33%) зразках і тільки у 2 (3,33%) – в групі порівняння. Поліморфізм у варіанті гетерозиготи (GT) в основній групі представлений у 19 (31,67%) зразках, і тільки у 12 (20,00%) – у групі порівняння.

Був проведений багатофакторний аналіз з використанням бінарної логістичної регресії для розрахунку відношення шансів: наявність гетерозиготного поліморфізму збільшує ризик пролапсу удвічі (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633, статистична значущість – 0,040, коефіцієнт регресії – 0,875), наявність гомозиготного поліморфізму – утричі (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969, статистична значущість – 0,030, коефіцієнт регресії – 1,186).

Еволюція уявлень щодо генезу матково-піхвового пролапсу демонструє розвиток наукових положень від поняття про фактори, що сприяють зростанню вну-

трішньочеревного тиску, до більш глибоких неврогенних та гормональних і метаболічних механізмів [19]. В останні роки наукові публікації визначають гіпоестрогенемію, зростання індексу маси тіла, вагінальні пологи як незалежні предиктори, проте зберігаються суперечності щодо вірогідності розвитку пролапсу статевих органів у жінок, які не народжували, за відсутності пошкодження м'язово-фасціальних структур тазового дна за адекватного гормонального фону.

На сьогодні у літературних джерелах доведено є роль НДСТ у розвитку та прогресуванні пролапсу тазових органів й патологічних станів у післяопераційний період у пацієнток із постгістеректомічним пролапсом статевих органів [19, 20]. Представлено дані щодо ролі морфофункціональних розладів сполучної тканини, які у тих чи інших умовах реалізуються різноманітними клінічними варіантами ускладнень та супроводжуються порушенням регенерації тканин, фіброзом, хронізацією атрофічних процесів та імунopatологічними станами [19, 21].

У даному дослідженні підтверджено асоціацію клініко-анамнестичних ознак НДСТ із розвитком пролапсу тазових органів ($p = ,003469$). Їхня наявність є предиктором розвитку цього стану, адже збільшує ризик пролапсу тазових органів більше ніж утричі (OR= 3,788; 95% CI: 1,664–8,624), ймовірно, за умови дії супутніх факторів (вік менопаузального переходу, вагінальні пологи з високим паритетом, гістеректомія, високий індекс маси тіла тощо).

Водночас існуючі на сьогодні генетико-епідеміологічні дослідження чітко демонструють наукові по-

Поширеність генотипів поліморфного варіанта rs1800012 гена COL1A1 серед пацієнток з дисфункцією тазового дна (n=120), абс. число (%)

Генотип	Основна група, жінки із фенотиповими ознаками НДСТ, n=37	Основна група, жінки без фенотипових ознак НДСТ, n=23	Основна група, n=60	Група порівняння, жінки із фенотиповими ознаками НДСТ, n=21	Група порівняння, жінки без фенотипових ознак НДСТ, n=39	Група порівняння, n=60
GG	20 (54,05)	13 (56,52)	33 (55,00)*	14 (66,67)	32 (82,05)	46 (76,67)
GT	12 (32,43)	7 (30,43)	19 (31,67)*	6 (28,57)	6 (15,38)	12 (20,00)
TT	5 (13,51)	3 (13,04)	8 (13,33)*	1 (4,76)	1 (2,56)	2 (3,33)
Алелі						
G	52 (70,27)	33 (71,73)	85 (70,83)*	24 (75,00)	70 (89,74)	94 (85,45)
T	22 (29,73)	13 (28,26)	35 (29,17)*	8 (25,00)	8 (10,26)	16 (14,54)

Примітка. * – Різниця статистично значуща щодо даних групи порівняння, $p < 0,05$.

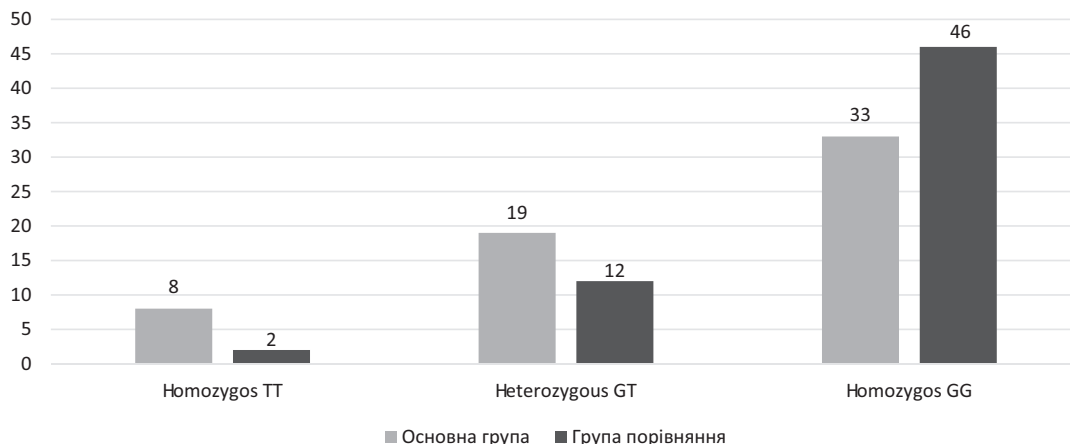


Рис. 3. Частота генотипів rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 серед пацієнок досліджуваних груп, n=120, %

Примітки: $\chi^2 = 7,3199$; $p = ,025734$ (результат вважається статистично значущим при $p < ,05$)

ложення взаємодії генетичних предикторів (мутацій або поліморфних алелів) та факторів внутрішнього середовища у генезі пролапсу статевих органів. Зв'язок поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 із піхвовим пролапсом встановлено у кількох великих дослідженнях [22–24].

У мета-аналізі даних: п'ять досліджень повідомили про зв'язок rs1800012 з анатомічним пролапсом тазових органів (OR=1,33; 95% CI: 1,02–1,73) у бразильській, ізраїльській, польській, італійській та корейській популяціях [25]. Ще одне дослідження повідомило про зв'язок того самого поліморфізму зі стресовим нетриманням (OR=2,09; 95% CI: 1,35–3,22) [26, 27]. Але генетична варіація є фактором ризику і може сприяти фенотиповій мінливості популяції лише у приблизно половині випадків [28].

Зазначені вище дані узгоджуються із результатами цього дослідження в українській популяції, де різниця у частоті цього поліморфізму між основною групою, куди увійшли пацієнтки з пролапсом, у тому числі після гістеректомії з приводу міоми, та групою порівняння, куди увійшли жінки без ознак неспроможності тазового дна, є статистично значущою ($p = ,025734$) і демонструє зростання ризику розвитку даного ускладнення у 2,4 раза при гетерозиготному поліморфізмі (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633) та у 3,3 раза – при гомозиготному поліморфізмі (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969).

Отримані дані продемонстрували роль мінорного алеля T у ризику розвитку пролапсу тазових органів. При цьому при співставленні аналізу клініко-анамнестичних даних і генетичних досліджень встановлено, що частота виявлення гетерозиготного варіанта поліморфізму rs1800012 гена COL1A1 у жінок із ознаками НДСТ домінує і в основній групі (31,67%), і у групі порівняння (20,00%). Результати цього дослідження співпадають із проведеними раніше генетичними дослідженнями, де у популяції Західної Європи частота алеля T становить 18–21%, Центральної та Східної Європи – 13–15%.

Ці дані дають можливість припустити, що визначені ознаки НДСТ на передопераційному етапі під

час планування гістеректомії можуть бути оцінені як додатковий фактор ризику післяопераційного пролапсу. Це дасть можливість обґрунтовано застосовувати превентивні інтраопераційні і післяопераційні заходи. Окрім того, визначення цих ознак не потребує додаткових економічних витрат, що робить можливим його рутинне використання на етапі передопераційного планування гістеректомії.

Проте дане дослідження мало обмеження, яке слід урахувати під час інтерпретації результату, позаяк учасників у ньому відносно мало для епідеміологічного дослідження. Для подальшого спостереження потрібна більша вибірка. Ще однією перспективою є підтвердження гіпотези щодо ролі морфофункціональних порушень структури сполучної тканини при визначенні рецептів мРНК кодуючих структурних і регуляторних генів волокон позаклітинного матриксу у фіброблестах зразків піхви, взятих інтраопераційно під час оперативної корекції пролапсу.

ВИСНОВКИ

Установлено асоціацію поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 ($p = ,025734$) і клініко-анамнестичних стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини ($p = ,003469$) із розвитком пролапсу тазових органів, що є свідченням значущості генетичних змін й ремодуляції сполучної тканини в етіології генітального пролапсу.

Наявність стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини збільшує ризик пролапсу тазових органів у 3 рази (OR = 3,788; 95% CI: 1,664–8,624), поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 – у 2 рази при гетерозиготному варіанті (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633) і у 3 рази – при гомозиготному варіанті (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969). Це визначає доцільність використання даних маркерів як предикторів пролапсу тазових органів у передопераційному діагностичному алгоритмі при матково-піхвовому пролапсі й гістеректомії для обґрунтування превентивних інтраопераційних і післяопераційних заходів.

Відомості про авторів

Проценко Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м Київ. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2187-4562

Говсєєв Дмитро Олександрович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: nm.proffkom@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9669-0218

Information about the authors

Proshchenko Olha M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Govseev Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: nm.proffkom@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9669-0218

ПОСИЛАННЯ

- Islam RM, Oldroyd J, Rana J, Romero L, Karim MN. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in community-dwelling women in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2019;30(12):2001-11. doi: 10.1007/s00192-019-03992-z.
- Banakhevich RM, Akimova KB, Parienko KO, Vdovichenko OA. Analysis of extragenital factors in the development of recurrence of genital prolapse. *Zaporizhzhya Med Zhurn.* 2014;86(5):82-4.
- González Palanca SJ, González Veiga EJ, Palmeiro Fernández G, Domínguez Salgado JC, Mariño Méndez H, Varela Ponte C. Long-term results of genital prolapse surgery with polypropylene mesh. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2019;43(5):254-61. doi: 10.1016/j.acuro.2018.12.002.
- Thompson H. On irritability of the bladder. *Lancet.* 1854;63:637-8.
- Friedman T, Eslick GD, Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29(1):13-21. doi: 10.1007/s00192-017-3475-4.
- Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2012;23(10):1327-36. doi: 10.1007/s00192-012-1704-4.
- Samimi P, Jones SH, Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2021;32(4):759-74. doi: 10.1007/s00192-020-04559-z.
- Li L, Sun Z, Chen J, Zhang Y, Shi H, Zhu L. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse. *Menopause.* 2020;27(2):223-9. doi: 10.1097/GME.0000000000001448.
- Abulaizi A, Abula A, Ababaikeli G, Wan X, Du R, Zhakeer A. Identification of pelvic organ prolapse risk susceptibility gene SNP locus in Xinjiang women. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):123-30. doi: 10.1007/s00192-019-04039-z.
- Ashikari A, Miyazato M, Kimura R, Oshiro T, Saito S. Is collagen type III α -1 polymorphism a risk factor for pelvic organ prolapse in Japanese women? (E-Poster presentation). In: Conference Paper International Continence Society, Gothenburg, 2019. p. 136.
- Batista NC, Bortolini MAT, Silva RSP, Teixeira JB, Melo NC, Santos RGM, et al. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(7):1977-84. doi: 10.1002/nau.24447.
- Niu K, Chen X, Lu Y. COL3A1 rs1800255 polymorphism is associated with pelvic organ prolapse susceptibility in Caucasian individuals: Evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250943. doi: 10.1371/journal.pone.0250943.
- Teixeira FH, Fernandes CE, do Souto RP, de Oliveira E. Polymorphisms rs1800255 from COL3A1 gene and the risk for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):73-8. doi: 10.1007/s00192-019-03965-2.
- Chen C, Hill LD, Schubert CM, Strauss JF, 3rd, Matthews CA. Is laminin gamma-1 a candidate gene for advanced pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):505. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.014.
- Chen J, Li L, Lang J, Zhu L. Common variants in LAMC1 confer risk for pelvic organ prolapse in Chinese population. *Hereditas.* 2020;157(1):26. doi: 10.1186/s41065-020-00140-2.
- Campeau L, Gorbachinsky I, Stancill J, Rohazinski J, Andersson KE. Characterization of SNPs within the MMP-1 promoter region in women with and without POP [Internet]. In: Conference paper 8th International Continences Society Annual Meeting. 2011 Aug 31, Glasgow. Glasgow, 2011. Available from: https://www.researchgate.net/publication/296407605_characterization_of_snps_within_the_mmp-1_promotor_region_in_women_with_and_without_pop.
- Paula MVB, Lira Júnior MAF, Monteiro VCESC, Souto RP, Fernandes CE, Oliveira E. Evaluation of the fibulin 5 gene polymorphism as a factor related to the occurrence of pelvic organ prolapse. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(5):680-6. doi: 10.1590/1806-9282.66.5.680.
- Jin H, Evangelou E, Ioannidis JP, Ralston SH. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;22(3):911-21. doi: 10.1007/s00198-010-1364-5.
- Akter F, Gartoulla P, Oldroyd J, Islam RM. Prevalence of, and risk factors for, symptomatic pelvic organ prolapse in Rural Bangladesh: a cross-sectional survey study. *Int Urogynecol J.* 2016;27(11):1753-9. doi: 10.1007/s00192-016-3038-0.
- Potapov VO, Banakhevich RM, Zolotar'ov DL, Akimova KB, Echin AV. The role of dysplasia of healthy tissue in the development of recurrence of genital prolapse. *Tauride Med-Biol Bulletin.* 2012;15(2):166-9.
- Fang G, Hong L, Liu C, Yang Q, Zhang Q, Li Y, et al. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapse. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3293-302. doi: 10.3892/etm.2018.6633.
- Feiner B, Fares F, Azam N, Auslender R, David M, Abramov Y. Does COL1A1 SP1-binding site polymorphism predispose women to pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20(9):1061-5. doi: 10.1007/s00192-009-0895-9.
- Rodrigues AM, Girão MJ, da Silva ID, Sartori MG, Martins Kde F, Castro Rde A. COL1A1 Sp1-binding site polymorphism as a risk factor for genital prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(11):1471-5. doi: 10.1007/s00192-008-0662-3.
- Ferrari MM, Rossi G, Biondi ML, Viganò P, Dell'utri C, Meschia M. Type I collagen and matrix metalloproteinase 1, 3 and 9 gene polymorphisms in the predisposition to pelvic organ prolapse. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1581-6. doi: 10.1007/s00404-011-2199-9.
- Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Magera 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.
- Skorupski P, Król J, Starega J, Adamiak A, Jankiewicz K, Rechberger T. An alpha-1 chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):346-50. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.034.
- Sioutis D, Economou E, Lambrinou-daki I, Tsamadias V, Creatsa M, Liapis A. Sp1 collagen I A1 polymorphism in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2011;22(7):835-9. doi: 10.1007/s00192-011-1372-9.
- Norton P, Milsom I. Genetics and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(4):609-11. doi: 10.1002/nau.20908.
- Hisata K, Nishizawa K, Unno A, Tokit AA. Type I collagen gene polymorphism. *Nihon Rinsho.* 2004;62(2):186-9.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2023. – Дата першого рішення 05.06.2023. – Стаття подана до друку 03.07.2023