

Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов

М.Р.Оразов¹, В.Е.Радзинский¹,
М.Б.Хамошина¹, Е.Н.Носенко²,
Е.С.Силантьева³, Е.С.Кампос¹

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²Одесский национальный медицинский
университет МОЗ Украины, Одесса, Украина

³Клинический госпиталь «Лапино»,
Московская область, Лапино

Пролапс тазовых органов (ПТО) – периферическое смещение матки и/или стенок влагалища в результате растяжения фасциальных структур малого таза. **Цель исследования:** проанализировать патогенетические механизмы лежащих в основе ПТО. **Материал и методы.** Для формирования обзора предпринят анализ баз данных PubMed, EMBASE, MedLine, Cochrane и отобраны международные обзоры авторов с наиболее крупными морфологическими и молекулярными исследованиями в этой области. **Результаты.** Ключевую роль в формировании ПТО, помимо таких признанных факторов как беременность и роды, травма промежности, длительное повышение внутрибрюшного давления и возраст, играют биохимические особенности состава соединительной ткани, количество и качество в ней коллагена различных типов, эластина, и их соотношение, а так же действие на ее структуры различных биологически активных веществ, (ММП-2, ТИМП-2 и TGF- β_1) что, по мнению многочисленных исследователей, регулируется генетически, а так же способность клеток соединительной ткани, в частности фибробластов, переносить окислительный стресс. **Заключение.** При сравнении данных разных исследователей, зачастую контраверсионных, становится очевидным, что патогенез ПТО требует проведения дальнейших исследований. Трансформирующий фактор роста-1 (ТФР-1) стимулирует продукцию эластина и коллагена и ингибирует дегенерацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и, он закономерно снижен у пациенток, страдающих ПТО. По данным одних исследователей, количество эластина увеличивается в тканях у пациенток с ПТО, другие же представляют контраверсионные результаты. На сегодняшний день результатами экспериментальных работ доказано, что апоптоз клеток индуцируется механизмами окислительного стресса, а так же влияет на метаболизм коллагена в фибробластах.

Ключевые слова: эластин, пролапс гениталий, гладкомышечный актин, трансформирующий фактор роста-1, ректоцеле, цистоцеле, окислительный стресс, фибробласты.

Pathogenetic Mechanisms of Pelvic Prolapse

M.R.Orazov¹, V.E.Radzinsky¹, M.B.Khamoshina¹,
E.N.Nosenko², E.S.Silantyeva³, E.S.Campos¹

¹RUDN University, Moscow

²Odessa National Medical University of the
Health Ministry of Ukraine, Odessa

³Clinical Hospital «Lapino», Moscow region,
Lapino

Pelvic organ prolapse (POP) is a peripheral displacement of the uterus and/or vaginal walls as a result of stretching of the fascial structures of the pelvis. The purpose of the study: to analyze the pathogenetic mechanisms underlying POP. **Materials and methods.** An analysis of the PubMed, EMBASE, MedLine, Cochrane databases and selected international reviews of authors with the largest randomized controlled trials in that area is made with the aim of forming the review. **Results.** A key role in the formation of POP, in addition to such recognized factors as pregnancy and childbirth, perineal trauma, increased intra-abdominal pressure and age, is played by the biochemical features of the composition of connective tissue, the amount of collagen of various types, elastin, and their ratio, as well as their effect on the structure of various biologically active substances (MMP-2, TIMP-2 and TGF- β_1), which, according to numerous researchers, is regulated genetically, as well as the ability of connective tissue cells, in particular fibroblasts, to undergo oxidative stress. **Conclusion.** When comparing the data of different researchers, it becomes evident that the pathogenesis of POP requires further research. The transforming growth factor (TGF-1) stimulates the production of elastin and collagen and inhibits the degeneration of the components of the extracellular matrix, and it is naturally lowered in patients suffering from POP. According to some researchers, the amount of elastin increases in tissues of patients with POP, while others provide controversial results. The results of experimental studies have shown that apoptosis of cells is induced by mechanisms of oxidative stress, and also affects the metabolism of collagen in fibroblasts.

Keywords: elastin, genital prolapse, smooth muscle actin, transforming growth factor-1, rectocele, cystocele, oxidative stress, fibroblasts.

Пролапс тазовых органов (ПТО) – мультифакторное заболевание с синдромальным характером, различными сроками манифестации и течением, высоким уровнем фенотипической гетерогенности, определяемой взаимодействием генов, а так же влиянием факторов внешней среды, существенно снижающих качество жизни женщин, и требующих хирургического лечения, причем риск рецидива после операции составляет до 30% [1]

Согласно данным литературы, от 2,9 до 53% женщин отмечают те или иные проявления ПТО, причём до 47%, по данным разных авторов, это женщины трудоспособного возраста. Из 100 женщин в возрасте до 30 лет опущение внутренних половых органов имеет место у каждой десятой, в возрасте 30–45 лет оно встречается в 40 случаях из 100, а после 50 лет диагностируется у каждой второй женщины, нуждаются в оперативном лечении около 20% из этого количества [1]. Несмотря на высокую

распространенность ПТО, патогенез этого состояния не до конца изучен.

Согласно данным А.М. Weber и соавт. [2], возраст, родоразрешение влагалищным путем, хронические запоры, ожирение и изменение гормонального статуса являются признанными факторами риска ПТО.

Аналогичному мнению придерживаются J. DeLancey и соавт. [3], по данным которого, помимо прямой травмы промежности, вызванной влагалищными родами, нарушается иннервация структур тазового дна, обусловленная нейропатией *n. pudendi*, в частности леваторов. Интересно, что данный патологический процесс может происходить не только во время родов, но и во время беременности, и не зависит от метода родоразрешения.

В исследованиях D. Z. Lubowski и соавт. [4] сообщается, что ожирение и хронические запоры могут вызвать повышение внутрибрюшного давления, которое в настоящее время рассматривается как фактор, усугубляющий ПТО, поскольку оказывает длительное механическое давление на опорные структуры таза.

Итак, согласно данным калифорнийских коллег С. Р. Chung и соавт. [5], признанными достоверными факторами риска являются: паритет, вагинальные роды, заболевания, приводящие к длительному повышению внутрибрюшного давления, такие как обструктивные заболевания легких, констипация, высокий индекс массы тела.

Однако женщины, не имевшие в анамнезе беременностей, родов и иных факторов риска, также могут страдать от ПТО, что свидетельствует, вероятно, о генетической предрасположенности к данному заболеванию [6].

Интересно, что по данным А. М. Meijerink и соавт. [6], если мать пациентки страдает какой-либо из форм ПТО, то относительный риск развития заболевания у нее возрастает до 3,2; при наличии патологии у сестры – до 2,4 (ОШ=7,27; 95% ДИ: 1,24–4,41). Исследователи признают, что одной из вероятных причин ПТО является дефект соединительной ткани опорных структур таза, вероятно, генетически обусловленный. Так, к примеру, наблюдается более высокая распространенность ПТО у женщин с гипермобильностью суставов, по сравнению с пациентками без этой особенности. Синдром Марфана, дерматоз Алибера – примеры заболеваний с более высоким риском ПТО у страдающих ими пациенток. Вероятно, в основе этих патологических состояний лежит дефектный морфогенез коллагена. Очевидно, что структура тканей стенок влагалища (эпителий, соединительная ткань, мышечный слой) у женщин с ПТО отличается от таковой у здоровых.

Итак, учитывая доказанный факт, что тазовое дно является основной структурой, поддерживающей органы малого таза в физиологическом положении, с анатомической точки зрения оно представляет собой кожно-мышечно-фасциальную пластину. Соединительная ткань фасций и сухожилий представлена волокнами коллагена и эластина. Коллаген первого типа является основным коллагеном связочного аппарата, а четвертого типа – основой экстрацеллюлярного матрикса. При исследовании фибробластов у женщин с ПТО выявлено преобладание наименее прочного коллагена третьего и четвертого типа, а содержание коллагена первого типа значительно снижено [6].

Соединительная ткань влагалища состоит преимущественно из фибробластов, жировых клеток и тучных клеток. Фибробласты продуцируют компоненты внеклеточного матрикса, который содержит кол-

лаген, эластин и основное вещество, последнее, в свою очередь, состоит из гликопротеинов и протеогликанов. Коллаген обеспечивает прочность и целостность соединительной ткани тазового дна, эластин придает ей упругость, эластичность. В стенке влагалища обнаружен коллаген I, III и V типа, вместе эти волокна формируют фибриллы [6].

Исследователи А. М. Meijerink и соавт. [6] выяснили, что от соотношения количества коллагена I типа к коллагену III и V типов зависит прочность фибрилл. Напротив, относительное увеличение количества коллагена III типа приводит к уменьшению прочности и размера фибрилл. Аналогично на качество и функцию соединительной ткани влияет коллаген IV типа – важный компонент базальных мембран [6]. Роль коллагена II типа в проблеме ПТО пока недостаточно изучена, этот белок главным образом составляет матрицу хрящевой ткани. Эластин играет не менее важную роль в поддерживающем аппарате таза. Наряду с коллагеном и некоторыми другими фибриллярными белками, он находится в межклеточном веществе соединительной ткани, формируя трехмерную сеть белковых волокон. Изложенная выше сеть белковых волокон не только важна для механической прочности ткани, но также обеспечивает прочные контакты между клетками. Состав и свойства экстрацеллюлярного матрикса напрямую влияют на свойства соединительной ткани. Он не только обеспечивает механическую прочность и эластичность, но и регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток с помощью факторов роста, например, с помощью трансформирующего фактора роста-1 (ТФР-1) [6].

В исследованиях другой степени доказательности Т. Kim и соавт. [7] пришли к заключению, что ПТО характеризуется аномальной экспрессией по биохимическому составу и биофизическим характеристикам фибрилл коллагена, которые формируют рыхлую и непрочную сеть волокон структуры лигаментарного аппарата.

ТФР-1 стимулирует продукцию эластина и коллагена и ингибирует дегенерацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Молекулы протеогликанов в межклеточном веществе окружают коллагеновые волокна, и предотвращают их сжатие благодаря содержащимся в них молекулам воды. Для достижения организованной вязкоэластической структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса, гликопротеины (фибронектин, витронектин и ламинин) связываются между собой подобно сети состоящей из коллагенов и протеогликанов [6].

Помимо соединительно-тканых компонентов, важную роль в патогенезе ПТО играет качество мышечных и фасциальных структур. Интересно, что крестцово-маточные связки, обеспечивающие поддержку тазовых органов, почти на треть состоят из гладкомышечных волокон.

По сообщению А. М. Meijerink и соавт. [6], у пациенток с ПТО количество мышечных волокон в крестцово-маточных связках достоверно ниже, а скорость апоптоза в миоцитах выше в сравнении с женщинами без ПТО, возможно, этот факт играет ключевую роль в механизме формирования болезни.

В ходе исследования А. М. Meijerink и соавт. [6] было выполнено патоморфологическое изучение структуры стенки влагалища у пациенток с ПТО и у здоровых женщин. Биоптаты ткани были взяты у 33 женщин, оперированных по поводу ПТО, и у 9 женщин, перенесших гистерэктомию по поводу других гинекологических заболеваний. Женщины с

ПТО и недержанием мочи с онкологическими заболеваниями мочевого тракта были исключены из исследования. В этой работе была впервые показана экспрессия волокон коллагена II и IV типа, эластина, фибронектина и ТФР-1. Иммуногистохимическая (ИГХ) экспрессия мышечных волокон была исследована посредством определения экспрессии количества гладкомышечного актина (SMA) и десмина.

Оказалось, что экспрессия гладкомышечного актина, эластина, коллагена II типа, ТФР-1 была значительно снижена у женщин с ПТО. Результатами данной работы была выявлена значимая разница в ширине базальной мембраны: у пациенток, страдающих ПТО, она была достоверно ниже, как, впрочем, была снижена и толщина соединительно-тканной пластинки в целом. Так, базальная мембрана в обеих группах имела среднюю толщину 2,5 мкм, при диапазоне в исследуемой группе – 1,9–2,5 мкм, в контрольной группе – 1,9–3,8 мкм. Базальная мембрана и подэпителиальная соединительная ткань были значительно тоньше у пациенток исследуемой группы, в отличие от таковых в группе сравнения.

Говоря о классических факторах риска формирования болезни, некоторыми исследователями подтверждены такие, как паритет, влагалитические роды, ИМТ. Согласно данным, полученными методами одномерной логистической регрессии, показано достоверное повышение риска ПТО в случае паритета (ОШ 3,595%, ДИ: 1,24–4,41) и влагалитического родоразрешения (ОШ 3,944, 95% ДИ: 1,24–4,41). Выявлена значимая разница между двумя группами в возрасте и менопаузальном статусе [6].

Удивительно контрверсионно, но факт, что, по мнению А.М.Меijerink и соавт. [6], высокий индекс массы тела не доказал причастности к развитию ПТО.

По данным других исследователей, в мышечной ткани женщин без ПТО экспрессия ТФР-1 значительно выше, также с результатами ИГХ было выявлено большее количество эластина и толстых волокон. В мышечной и в эпителиальной ткани пациенток с ПТО выявлено значимо больше коллагена II типа.

Относительно пациенток, прооперированных по поводу ПТО, одно- и многократно значимых различий в экспрессии различных антигенов выявлено не было. Однако более тяжелая степень пролапса показывает большую связь с маркером ТФР- β_1 . Чем выше степень пролапса гениталий по Бадену-Уолкеру, тем меньше в ткани мышечной оболочки экспрессия ТФР- β_1 . Относительно экспрессии гладкомышечного актина и эластина, связи со степенью пролапса по Бадену-Уолкеру выявлено не было [6].

Гладкомышечный актин показал значительно меньшую экспрессию в мышечной оболочке пациенток с ПТО. В двух исследованиях с разной степенью доказательности М.К.Ворехам и соавт. [8] выявлено сниженное количество гладкомышечного актина в передней и задней стенке влагалища у пациенток с ПТО. Этим данным солидарны выводы А.М.Меijerink и соавт. [6] о том, что гладкомышечные клетки вовлечены в патогенез ПТО. Сниженное количество гладкомышечного актина в мышечной оболочке закономерно ведет к сниженной функции мышечного слоя. Вероятно, слабый мышечный слой не оказывает должной поддержки тазовым органам, что и приводит к ПТО [6].

Небезынтересными оказались данные М.Н.Керкхоф и соавт. [9], полагающие, что в процессе влагалитических родов гладкомышечные клетки повреж-

даются, и, как следствие, снижается функциональное качество мышечной оболочки, происходит ПТО. Авторы полагают, что не вызывает сомнения, паритет родов – известный фактор риска развития пролапса гениталий.

Данные А.М.Меijerink и соавт. [6] продемонстрировали значительно большую экспрессию ТФР- β_1 в мышечной оболочке у пациенток с ПТО по сравнению с группой без него.

Однако эти результаты идут вразрез с данными исследования Х.У.Чи, Л.Хонг и соавт. [10], в котором было выявлено значительное снижение ТРФ- β_1 в пубопервикальной фасции женщин с ПТО в сравнении с женщинами контрольной группы. По мнению этих исследователей, количество ТРФ- β_1 обратно коррелирует со степенью несостоятельности тазового дна, т.е., чем выше степень пролапса, тем меньше количество ТРФ- β_1 .

Свой результат А.М.Меijerink и соавт. объясняют как компенсаторный механизм развития лигаментно-и фасциопатии, развившейся при ПТО в начальных его проявлениях. В свете изложенного контрверсионным представляется тот факт, что исследователи не обнаружили повреждений в соединительной ткани стенок влагалища.

Это созвучно с мнением Х.У.Чи, Л.Хонг и соавт. [10], использовавших различные ткани (лигаментарно-фасциальные структуры, слизистую и мышечный компонент) и различную когорту пациенток, что объясняет такую разницу в результатах исследования.

Известно, что ТРФ- β_1 усиливает продукцию эластина. В исследовании А.М.Меijerink и соавт. [6] выявлено, что количество волокон эластина, а так же их ширина значимо выше у пациенток с ПТО, что, вероятно, связано с большим количеством ТРФ- β .

В исследованиях другой степени доказательности С.У.Лин и соавт. [11] определяли экспрессию эластина в передней стенке влагалища у пациенток с цистоцеле. По данным этих исследователей, экспрессия эластина в тканях пациенток с ПТО выше по сравнению с таковым у здоровых женщин, эти данные также подтверждены в исследованиях А.М.Меijerink и соавт. [6].

Неизвестно, будут ли совпадать результаты статистического анализа факторов риска с помощью мультифакторного анализа, так как, учитывая небольшой размер выборки в обеих группах, он не был проведен.

В исследовании J.A.Karam и соавт. [12] было проведено сравнение вагинальной стенки у женщин, перенесших цистэктомия по поводу злокачественного новообразования, и у пациенток с ПТО. Авторы обнаружили значительное уменьшение ширины волокон эластина и снижение его количества у пациенток с ПТО, однако в обеих группах средний возраст пациенток составил 70,5 лет.

В свете сказанного небезынтересным оказались результаты исследования S.R.Jackson и соавт. [13], где нет значимого различия в экспрессии эластина вагинальной стенки у пациенток с ПТО и контрольной группой. В ходе исследования сравнивались две группы пациенток в период менопаузального перехода, приблизительно одинакового возраста. Экспрессия эластина была оценена с помощью аминокислоты десмозин, который обеспечивает межклеточную связь с эластином.

По причине разных выборок пациентов эти исследования нельзя сравнивать. В исследовании [6] не использовалось распределение по возрасту, женщины с ПТО были значительно старше женщин без не-

го, из чего можно сделать вывод, что возраст также оказывает влияние на продукцию эластина.

Очевидно, что роль эластина в патогенезе ПТО не полностью изучена. Авторы [6] предполагают, что увеличение экспрессии эластина у пациенток с несостоятельностью тазового дна является физиологическим механизмом в ответ на развитие пролапса.

Удивительными оказались работы К.А.Connell и соавт. [14], представивших экспериментальную работу, посвященную эластогенезу. По мнению исследователей, фибулин-белок экстрацеллюлярного матрикса играет важную роль в эластогенезе, что может быть ключом к изучению роли эластина в патогенезе формирования болезни.

Совершенно противоположные направления были выполнены в исследовании М.Аlarab и соавт. [15], в котором впервые представлена молекулярная концепция ПТО. Авторы проанализировали несколько типов матричных металлопротеиназ MMP (MMP-1, 2, 7, 8, 9, 12), TIMP и ADAMTS в различных компартаментах стенки влагалища у женщин в периоде менопаузального перехода и предложили наличие корреляционной связи между увеличением экспрессии MMP, уменьшением экспрессии TIMP и развитием, как следствие, болезни. Исследователи доказали, что нарушение баланса синтеза/деградации белков экстрацеллюлярного матрикса параллельно с изменениями в составе зрелого коллагенового волокна, может существенно снизить качество соединительной ткани, что приводит к формированию ПТО.

Мы абсолютно солидарны с мнением М.Аlarab и соавт. (2016), что овариальный стероидогенез оказывает протективный эффект на ферменты экстрацеллюлярного матрикса. Они были обнаружены у здоровых женщин в фазу пролиферации, а у пациенток с пролапсом гениталий их экспрессия была резко снижена. Остается дискуссионным вопрос, являются ли эти отличия причиной или следствием несостоятельности тазового дна, связанным с увеличением механической нагрузки при ПТО [15].

В настоящее время много исследований посвящено окислительному стрессу, как основной патогенетической концепции реализации механизмов возраст-ассоциированных заболеваний вообще, в том числе как звену патогенеза формирования ПТО. Существует свободнорадикальная теория старения (D.Harman и соавт., 1956 г.), согласно которой, многократное повреждение и старение клеток является следствием их окислительного стресса [16].

Аналогичная картина просматривается в исследовании Cheng Liu и соавт., где данный феномен был изучен в патогенезе нарушений формирования и функции соединительной ткани и ПТО, в частности. По мнению авторов, экспрессия биомаркеров окислительного стресса повышается в различных тканях пациенток с ПТО. Одним из таких веществ является 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), модифицированный нуклеозид, клинико-лабораторный маркер окислительного стресса и канцерогенеза [17].

В результате иммуногистохимических исследований было выявлено, что иммунореактивность маркера 8-OHdG у пациенток в группе с ПТО была значительно выше, чем в контрольной группе ($0,625 \pm 0,145$ против $0,263 \pm 0,117$, соответственно, $p < 0,01$). Аналогичные результаты наблюдались для маркера 4-HNE между группой с ПТО в сравнении с контрольной группой ($0,027 \pm 0,006$, против $0,016 \pm 0,006$, соответственно, $p < 0,01$). По мнению исследователей, такой результат обусловлен цитотоксическими и окислительными эффектами экзогенного пероксида водорода в фибробластах [17].

Для оценки цитотоксичности экзогенного пероксида водорода на клетки маточно-красцовых связок (hUSLFs), фибробласты обрабатывали градуированно концентрированным раствором пероксида водорода в течение различных периодов времени, после чего была исследована жизнеспособность клеток [17].

Данные Ch.Liu и соавт. свидетельствуют о снижении жизнеспособности клеток после обработки пероксидом водорода, зависимым от времени экспозиции и концентрации окислителя [17].

Однако статистически значимой разницы в жизнеспособности фибробластов, обработанных пероксидом водорода в очень низкой концентрации (0,1 ммоль), не наблюдалось, в то время как обработка в течение 24 ч концентрациями 0,4 ммоль приводила к значительному снижению жизнеспособности клеток.

На основании результатов исследований цитотоксичности, клетки hUSLFs обрабатывали в течение 24 ч пероксидом водорода в концентрациях от 0,1 до 0,6 ммоль для изучения влияния его на апоптоз клеток. По мере увеличения концентрации пероксида водорода, скорость апоптоза постепенно возрастала. Авторами был сделан вывод, что пероксид водорода не только напрямую вызывает процессы окислительного стресса, но и индуцирует внутриклеточную генерацию активных форм кислорода: с увеличением концентрации H_2O_2 интенсивность флуоресценции окисленного DCF, указывающего на индукцию внутриклеточных активных форм кислорода, постепенно увеличивалась.

Так как увеличение количества внутриклеточных активных форм кислорода при окислительном повреждении имеет вторичный характер, количество 8-OHdG исследовали с использованием косвенного иммунофлуоресцентного анализа. Так, при увеличении концентрации пероксида водорода от 0 до 0,4 ммоль, интенсивность флуоресценции 8-OHdG, биомаркера окислительного стресса, постепенно увеличивалась, а межгрупповые различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

С целью изучения влияния пероксида водорода на метаболизм коллагена в данном исследовании были изучены уровни экспрессии COL1A1 (коллаген I типа), MMP-2, TIMP-2 и TGF- β_1 с помощью анализа Вестерн-Блоттинга. При увеличении концентрации пероксида водорода от 0 до 0,4 ммоль, синтез белка COL1A1 сначала кратковременно повышался, затем снижался.

По данным исследователей, уровень белка MMP-2 постепенно и значительно увеличивался по мере увеличения концентрации пероксида водорода.

Этим данным не противоречат результаты исследования S.R.Jackson и соавт., в ходе которого было показано, что патологическая молекулярная основа для развития ПТО – метаболические повреждения ECM, характеризующиеся уменьшением анаболизма коллагена и гиперфункцией MMP-2, ключевой протеиназы, отвечающей за деградацию коллагена. Напротив, наблюдалось резкое снижение экспрессии белка TIMP-2 в процессе увеличения концентрации пероксида водорода между 0,1 и 0,4 ммоль. Примечательно, что TGF- β_1 показало сходное изменение с показателем COL1A1 [13].

Интересно, что в исследовании Ch.Liu и соавт. (2017) уровни экспрессии MMP2, TIMP2 и TGF- β_1 соответствовали уровням таковых при окислительном стрессе. Хотя в данном исследовании не было установлено, были ли изменения TGF- β_1 первичными или вторичными по отношению к COL1A1, MMP-2

или TIMP-2, тем не менее не вызывает сомнений, что TGF- β_1 участвует в метаболической деградации коллагена, так как сам регулирует действие MMP-2 и/или TIMP-2 [17].

С целью определения точной роли окислительного стресса в патогенезе ПТО, данный феномен был воспроизведен в фибробластах, полученных из ткани крестцово-маточных связок здоровых женщин. Результаты Ch.Liu и соавт. (2017) убедительно показали, что окислительный стресс приводит к метаболическому нарушению синтеза коллагена в фибробластах человека [17].

По мнению исследователей, избыточный окислительный стресс способствует деградации коллагена в зависимости от выраженности его воздействия и является одной из причин ПТО. Повреждение фибробластов происходит либо путем ингибирования анаболизма коллагена, либо, напротив, путем косвенного усиления катаболизма посредством влияния на TGF- β_1 и протеолитические ферменты, включая MMP. [17]

Таким образом, Ch.Liu и соавт. (2017) показали, что апоптоз индуцируется пероксидом водорода, наличие пероксида водорода влияет на метаболизм коллагена в фибробластах. [17].

Вопросы окислительного повреждения в отношении деструкции соединительной ткани и ПТО нашли отклик и в работах других исследователей.

Так, посредством эксперимента D.R.Pimentel и соавт. (2011) было продемонстрировано, что регулярное механическое воздействие на структуры тазового дна, например, при таких известных состояниях, проводящих к ПТО, как констипация или обструктивная болезнь легких, вызывает растяжение клеток и приводит к окислительному стрессу [18].

По сообщениям L.J.Kroese и соавт. (2014), 8-OHdG является модифицированным основанием, которое появляется в ДНК под влиянием гидроксильных радикалов, образующихся в виде побочных и промежуточных продуктов аэробного метаболизма, в том числе в процессе окислительного стресса. 8-OHdG тесно связан с процессами оксидативного стресса и повреждает ДНК, что приводит к дегенеративным заболеваниям. Благодаря этим свойствам, 8-OHdG все чаще используется в качестве чувствительного и специфичного маркера окислительного повреждения в клеточной ДНК [19].

Не меньший интерес представляет 4-HNE, стабильный продукт перекисного окисления липидов. По данным Ch.Liu и соавт. (2017), он участвует в патогенезе как ключевой медиатор гибели клеток при окислительном стрессе. Высокие уровни иммунореактивности 4-HNE и 8-OHdG в группе с пролапсом гениталий по сравнению с таковыми в контрольной группе были обнаружены в этом исследовании с помощью иммуногистохимического анализа [17].

В звеньях патогенеза деградации соединительной ткани также играет роль трансформирующий фактор роста β_1 , однако он редко обсуждается в докладах, посвященных патофизиологии ПТО.

В работе K.J.Gordon и соавт. TGF- β_1 , трансформирующий фактор роста в 25 кДа, был признан важным цитокином, способствующим фиброзу, индуцируя дифференцировку фибробластов, стимулируя синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса и ингибируя его деградацию [20] В настоящее время TGF- β_1 рассматривается как регулятор, который широко участвует в патогенезе дегенеративных фиброзных заболеваний. Примечательно, что по сообщениям Moalli и соавт., экзогенный TGF- β_1 стиму-

лирует экспрессию MMP-2 в фибробластах человека, что также приводит к деградации коллагена [21].

Если основываться на анатомической концепции, дефект тазового дна может быть обусловлен двумя причинами: превышением действующей силы над прочностью структур тазового дна и наличием слабых мест, не выдержавших воздействия даже обычной силы, то эти причины – чрезмерная нагрузка и анатомическая слабость – часто сочетаются. И именно от расположения дефекта зависит, какие органы будут пролабировать [15]. Одной из частых анатомических причин пролапса служит возникновение дефектов (разрывов) в лобково-шеечной и прямокишечно-влагалищной фасциях, а также их отрыв от стенок таза. В результате формируется цисто-, ректо и энтероцеле. Повреждение крестцово-кардинального комплекса приводит к опущению стенок влагалища и матки, повреждение сухожильного центра приводит к формированию несостоятельности мышц тазового дна и «низкому» ректоцеле [15].

Повреждение структур тазового дна чаще возникает вследствие акушерских причин. Длительное стояние головки на тазовом дне (гипоксия тканей) и, напротив, стремительные роды — ткани промежности «не успевают» приспособиться к форсированному родовому акту, разрывы и рассечения промежности приводят к нарушению целостности мышц, дистрофическим процессам (прежде всего m. levator ani) и нарушению иннервации (n. pudendus). В результате мышцы промежности теряют медиальную точку опоры, но, продолжая рефлекторно сокращаться при любом повышении внутрибрюшного давления, полноценно осуществить сокращение не могут, со временем лишь увеличивая зияние половой щели. Эта все более зияющая половая щель играет роль грыжевых ворот и служит ранним симптомом несостоятельности тазового дна, возникающей задолго до манифестации пролапса половых органов. Дефект тазового дна на любом уровне (генетическом, гистохимическом, анатомическом, функциональном) является сутью синдрома несостоятельности тазового дна, основой всех случаев пролапса тазовых органов [15].

А вот, по мнению C.W.Swenson и соавт., нарушения, ассоциированные с недостаточностью тазового дна, напрямую связаны с повреждением мышечного компартмента с первичной дезорганизацией последних. Часто эти дефекты возникают в лобково-копчиковой порции мышцы и могут быть обнаружены только с помощью МРТ-сканирования или 3D ультразвукового исследования. Первичная дезорганизация мышечного компартмента, приводящая к ПТО, может быть разной степени выраженности, начиная от повреждения нескольких мышечных пучков до полного разрушения всей мышцы. Теоретически можно ожидать компенсации и/или компенсаторной миогенной гипертрофии поврежденных участков другими мышцами в случае незначительной травмы, однако более серьезные повреждения невозможно компенсировать функцией соседних мышц [22].

Подобная работа была проведена R.Kearney и соавт. [36], которая выявила у пациенток, перенесших вагинальные роды, дефекты миогенного компартмента в более чем половине мышц тазового дна. Согласно данным другого исследователя Berger и соавт. [23], дефект леваторов с первичной миопатией представляет собой один из самых значимых факторов риска ПТО, причем более высокая степень пролапса коррелирует с увеличением тяжести мышечных дефектов. По мнению R.Kearney и соавт., в 70%

случаев по одной только степени дефекта миогенного компартмента леваторов можно диагностировать, имеет ли женщина ПТО [24].

Другими исследователями отмечено, что у пациенток с ПТО изменяется пропорциональное соотношение мышечных волокон, содержащих медленные и быстрые изоформы миозина.

Исследователями рассмотрены такие направления патогенеза пролапса гениталий как избыточный окислительный стресс в фибробластах соединительной ткани, особенности строения тканей пациенток: отношение коллагена I типа к коллагену III и V типов, количество COL1A1 MMP-2, TIMP-2 и TGF- β_1 , количество эластина, толщина собственно соединительно-тканной пластинки и толщина базальной мембраны, выявлена зависимость между количеством гладкомышечного актина и риском ПТО. Коллаген I типа определяет прочность фибрилла, напротив, относительное увеличение коллагена III типа приводит к уменьшению прочности соединительной ткани. Результаты авторов касаются влияния TGF- β_1 на соединительную ткань противоречивы, что свидетельствует о необходимости дополнительных исследований.

Мы солидарны с мнением изложенных выше авторов, что действительно, окислительный стресс способствует деградации коллагена и признан одной из ведущих причин ПТО. Патологический процесс формирования ПТО на молекулярном уровне включает ингибирование анаболизма коллагена, косвенное усиление его катаболизма посредством влияния на протеолитические ферменты и MMP, прямое цитотоксическое влияние на фибробласты, индукцию апоптоза в них.

Заключение

Обобщая вышеизложенные данные, справедливо отметить значительный научный прогресс, заметно расширивший представление об этиологии и патогенезе ПТО. Однако ни одна из множества рассмотренных теорий не дает полного объяснения всех причин формирования данного заболевания. Требуют уточнения влияние системной дисплазии соединительной ткани, обусловленность ею патогенеза травматических и посттравматических пролапсов, роль фенотипа и наследственных факторов. Особого изучения требуют патогистохимические изменения с позиции молекулярной медицины в тканях фиброзно-апоневротической системы при ПТО. Дополнительного изучения требуют влияние нарушенного стероидогенеза на состояние тазового дна в целом и связь уровня дезорганизации фасциально-лигаментарного аппарата с риском формирования и тяжестью ПТО. Таким образом, вопросы этиологии и патогенеза генитального пролапса, начиная от статистических данных о его распространенности и структуре, роли отдельных факторов риска и их сочетаниях, патогенетических механизмах развития все еще далеки от окончательного решения.

Литература

1. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2016; 1023–1027. / Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshhi v akusherstve i ginekologii. Izdatel'stvo «GJeOTAR-Media», 2016; 1023–1027. [in Russian]
2. Weber A.M., Brubaker L., Brown M.B. Corrections to Report of a Trial of Burch Colposuspension. NICHD Pelvic Floor Disorders Network Investigators. *N Engl J Med.* 2016 Jun 9; 374 (23): 2295.
3. DeLancey J.O., Swenson C.W., Morgan D.M., George J., Kearney R., Effect of Cystocele Repair on Cervix Location in Women With

Uterus In Situ Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2017; Jun 27; 10: 1097.

4. Lubowski D.Z., Patton V., Abraham E. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: medium-term follow-up from a single institution. *ANZ J Surg.* 2017 Jun; 87 (6): 462–466.
5. Chung C.P., Cao S., Wakabayashi G., Han E.S. Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017 Jul; 30 (3): 291–292.
6. Meijerink A.M., van Rijssel R.H. Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 75 (1): 21–7.
7. Kim T., Sridharan I., Ma Y., Zhu B., Chi N., Kobak W. Identifying distinct nanoscopic features of native collagen fibrils towards early diagnosis of pelvic organ prolapse. *Nanomedicine.* 2016 Apr; 12 (3): 667–75.
8. Boreham M.K., Wai C.Y., Miller R.T., Schaffer J.I., Word R.A. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 187:56–63.
9. Kerkhof M.H., Ghazanfari S., Zandieh-Doulabi B., Stoop R., Smit T.H., Helder M.N. Vaginal Fibroblastic Cells from Women with Pelvic Organ Prolapse Produce Matrices with Increased Stiffness and Collagen Content. *Sci Rep.* 2016 Mar 11; 6: 22971.
10. Qi X.Y., Hong L., Guo F.Q., Fu Q., Chen L., Li B.S. Expression of transforming growth factorbeta 1 and connective tissue growth factor in women with pelvic organ prolapse. *Saudi Med J* 2011; 32: 474–478.
11. Lin S.Y., Tee Y.T., Ng S.C., Chang H., Lin P., Chen G.D. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 43–48.
12. 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 Int* 2007; 100: 346–350.
13. Jackson S.R., Avery N.C., Tarlton J.F., Eckford S.D., Abrams P., Bailey A.J. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet.* 1996; 347: 1658–1661.
14. Connell K.A. Elastogenesis in the vaginal wall and pelvic-organ prolapse. *N Engl J Med* 2011; 364: 2356–2358.
15. Alarab M., Drutz H., Lye S. Static Mechanical Loading Influences the Expression of Extracellular Matrix and Cell Adhesion Proteins in Vaginal Cells Derived From Premenopausal Women With Severe Pelvic Organ Prolapse. *Reprod Sci.* 2016 Aug; 23 (8): 978–92.
16. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11:298–300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
17. Liu C., Wang Y., Li B.S., Yang Q., Tang J.M., Min J., Hong S.S. Role of transforming growth factor 1 in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: A potential therapeutic target. *Int J Mol Med.* 2017 Jun 26.
18. Pimentel D.R., Amin J.K., Xiao L., Miller T., Viereck J., Oliver-Krasinski J., Baliga R., Wang J., Siwik D.A., Singh K. et al. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2011; 89: 453–460.
19. Kroese L.J., Scheffer P.G. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 452.
20. Gordon K.J., Globe G.C. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1782: 197–228.
21. Moalli P.A., Klingensmith W.L., Meyn L.A., Zyczynski H.M. Regulation of matrix metalloproteinase expression by estrogen in fibroblasts that are derived from the pelvic floor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 72–79.
22. Swenson C.W., Simmen A.M., Berger M.B., Morgan D.M., DeLancey J.O. The long and short of it: anterior vaginal wall length before and after anterior repair. *Int Urogynecol J.* 2015 Jul; 26 (7): 1035–9.
23. Berger M.B., Morgan D.M., DeLancey J.O. Levator ani defect scores and pelvic organ prolapse: is there a threshold effect? *Int Urogynecol J.* 2014 Oct; 25 (10): 1375–9.

24. Kearney R., Guire K., Miller J.M., Hussain H., Umek W., Hsu Y., Ashton-Miller J.A. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2017; 109: 295–302.
25. Swenson C.W., Kolenic G.E., Trowbridge E.R., Berger M.B., Lewicky-Gaupp C., Margulies R.U., Morgan D.M., Fenner D.E., DeLancey J.O. Obesity and stress urinary incontinence in women: compromised continence mechanism or excess bladder pressure during cough? *Int Urogynecol J.* 2017 Feb 1.

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Радзинский Виктор Евсеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Хамошина Марина Борисовна – д.м.н., профессор акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Носенко Елена Николаевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета МОЗ Украины, Одесса, Украина

Силантьева Елена Сергеевна – д.м.н, заместитель главного врача по реабилитации Клинического госпиталя «Лапино», Московская обл. Лапино

Кампос Елена Сергеевна – аспирант акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва