

УДК: 618.4-117.3.12

ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА RS9340799 В ГЕНЕ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА ESR1 МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ



Насимова Нигина Рустамовна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ГЕНИТАЛ ПРОЛАПСИ БОР БЕМОРЛАР ГУРУХЛАРИ ЎРТАСИДА RS 9340799 ESTROGEN РЕЦЕПТОРЛАРИ ГЕНИДА ESR 1 ПОЛИМОРФИЗМ АЛЛЕЛЛАРИ ВА ГЕНОТИПЛАРИНИНГ ВАРИАНТЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Насимова Нигина Рустамовна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

EVALUATION OF ALLELE AND GENOTYPE VARIANTS OF RS9340799 POLYMORPHISM IN THE ESTROGEN RECEPTOR GENE ESR1 BETWEEN GROUPS OF PATIENTS WITH GENITAL PROLAPSE

Nasimova Nigina Rustamovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: ms.rigina83@mail.ru

Резюме. Биз генитал пролапси аёллар орасида ESR 1 (rs9340799) эстроген рецепторлари полиморфик генининг пайдо бўлиши ва ҳиссаси хусусиятларини ўрганиб чиқдик. Ген стандар ПЦР ёрдамида ДНК намуналарини таҳлил қилиш орқали баҳоланди. Биз томонидан олинган тадқиқот натижалари esr9340799 эстроген рецепторлари генидаги ESR 1 полиморфизмининг мутант аллели а ва генотипи а/а оғир генитал пролапс хавфи ортиши билан боғлиқлигини ва патогенетик ҳисса қўшиадиган мустақил генетик белгилар сифатида қаралиши мумкинлигини аниқлашга имкон берди. касаллик, асосий генотип Г / Г эса касалликнинг оғир шаклга ўтишига тўсқинлик қилувчи ҳимоя белгисидир.

Калим сўзлар: генитал пролапси, эстроген рецепторлари, полиморфизм, ген, ESR 1 (rs9340799), частота, аллел, генотип, ташувчилар.

Abstract. We have studied the occurrence and contribution of the polymorphic estrogen receptor gene ESR1 (rs9340799) among women with genital prolapse. Gene evaluation was performed by analyzing DNA samples by standard PCR. Our results of the study allowed us to establish that the mutant A allele and the A/A genotype of the rs9340799 polymorphism in the estrogen receptor gene ESR1 are associated with an increased risk of developing a severe degree of genital prolapse and can be considered as independent genetic markers that have a pathogenetic contribution to the aggravation of the disease, while the main genotype G/G is a protective marker that prevents the transition of the disease into a severe form.

Key words: genital prolapse, estrogen receptor, polymorphism, gene, ESR1 (rs9340799), frequency, allele, genotype, carriers. Gene evaluation was performed by analyzing DNA samples by standard PCR.

Актуальность. Проплапс гениталий (ПГ) на сегодняшний день является весьма распространенной гинекологической патологией, при которой примерно 37% женщин за счет усугубления общего состояния и ухудшения качества жизни обращаются в медицинские учреждения для хирургического лечения [6, 10].

Известно, что, нормальная функция тазового дна поддерживается за счёт полноценного взаимодействия костей, мышц, связок и фасций

таза, а также их иннервации [1,4]. Различные их дефекты, возникающие под воздействием тех или иных факторов (возраст, менопауза, ожирение, генетический статус, вредные привычки, тяжелая физическая работа, гиподинамия, хронические запоры, патология соединительной ткани, наличие в анамнезе операций), несомненно служат основой для развития ПГ у женщин [3]. Между тем, не всегда имеется возможность определить точные патогенетические механизмы формирова-

ния этой сложной патологии, в основе которых лежат весьма до конца не ясные сложные процессы.

В этой связи, все большую заинтересованность современных исследователей привлекают более тонкие механизмы развития ПГ, где задействовано участие целого ряда полиморфных генов, нарушения регуляции которых приводят к структурным и количественным изменениям составляющих (коллагена, фибронектина, эластана и т.д.) тканей тазового дна [7, 8, 9].

Среди существующих научных данных о молекулярно-генетических факторах, в литературе, представлены результаты исследований, направленные на изучение вклада в развитие ПГ полиморфного гена рецепторов эстрогена (ESR1) [2]. Однако, наряду с исследованиями, доказывающие участие приведенных генетических вариантов полиморфизмов в патогенезе ПГ, встречаются и противоречивые данные относительно их влияния на развитие изменений в структуре и содержании составляющих тканей тазового дна, служащих основой для развития ПГ [5].

С учетом существующих спорных дискуссий в той области нам представилось весьма важным изучить наличие ассоциативной связи между полиморфным геном ESR1 (rs9340799) и риском формирования различных форм ПГ.

Материал и методы. Исследование проведено с участием 171 женщины (медиана возраста 25±68 лет) проживающих в республике Узбекистан. Среди всей выбранной когорты 84 женщины (1-я - основная группа пациенток) были с установленным диагнозом пролапс гениталий, верифицированным в результате обследования в родильном комплексе №3 и частной клинике «Доктор шифо бахт» (г. Самарканд) с 2018 по 2023 г.г. Оставшиеся 87 женщин были из числа здоровых (5-я группа здорового контроля). Основная группа женщин с пролапсом гениталий в зависимости

от степени тяжести разделены на три группы: 2-я (n=28) с легкой степенью тяжести, 3-я (n=39) со средней степенью тяжести и 4-я (n=17) с тяжелой степенью тяжестью заболевания в анамнезе, сопоставимого возраста и пола в общей группе пациентов РА.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент). В соответствии с общепринятой методикой из лейкоцитов крови производили выделение ДНК. При этом с помощью системы «Applied Biosystems» 2720 (США) проводился анализ (SNP-ПЦР) гена ESR1 (rs9340799) с применением тест-систем «Литех» (Россия). Математический анализ результатов был проведен с помощью программы «Open Epi 2009, Version 9.3».

Результаты и обсуждение. Изучая соответствие распределения наблюдаемых (H_o) генотипических частот (G/G, G/A и A/A) полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) к их ожидаемым (H_e) частотам по равновесию Харди-Вайнберга (PXB) в группах пациенток с ПГ (n=84), нами обнаружены несколько отклонившееся от PXB ($p < 0.05$). Это было связано с некоторым избытком в наблюдаемой частоте ослабленного мутантного генотипа A/A ($\chi^2=5.5$; $P=0.003$; $df=1$)

Оценивая характер распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному гену эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) среди контрольных здоровых женщин (n=87) доли основного G и мутантного A аллеля определены в 90.2%/157 и 9.8%/17 случаях соответственно, при обнаружении носительства всеми тремя возможными вариантами генотипов G/G, G/A и A/A, соответственно в 82.8%/72; 14.9%/13 и 2.3%/2 случаях (табл. 1).

Таблица 1. Распределение частот вариантов аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 в группах пациенток с пролапсом гениталий и здоровых

Группа	Аллели				Генотипы					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я - основная группа пациенток с ПГ, n=84	147	87.5	21	12.5	67	79.8	13	15.5	4	4.7
2-я группа пациенток с легкой степенью тяжести ПГ, n=28)	51	91.1	5	8.9	24	85.7	3	10.7	1	3.6
3-я группа пациенток со средней степенью тяжести ПГ, n=39	72	92.3	6	7.7	33	84.6	6	15.4	0	0.0
4-я группа пациенток с тяжелой степенью тяжести ПГ, n=17	24	70.6	10	29.4	10	58.8	4	23.5	3	17.7
5-я - группа здорового контроля, n=87	157	90.2	17	9.8	72	82.8	13	14.9	2	2.3

Таблица 2. Оценка различий в распределении частот вариантов аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 между основной группой пациенток с пролапсом гениталий и здоровых

Аллели и генотипы	Обследованные группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	1-я основная группа с ПГ		Контроль							
	n	%	n	%						
G	147	87.5	157	90.2	0.6	0.5	1.0	0.53-1.78	0.8	0.39 - 1.49
A	21	12.5	17	9.8	0.6	0.5	1.0	0.5 - 2.13	1.3	0.67 - 2.59
G/G	67	79.8	72	82.8	0.3	0.7	1.0	0.47-1.98	0.8	0.38 - 1.77
G/A	13	15.5	13	14.9	0.0	0.95	1.0	0.46-2.35	1.0	0.45 - 2.4
A/A	4	4.8	2	2.3	0.8	0.4	2.1	0.66-6.55	2.1	0.39 - 11.5

Между тем, в 1-й основной группе (n=84) женщин с ПГ по сравнению со здоровыми, частота основного G аллеля несколько снижалась с 90.2%/157 до 87.5%/147, а ослабленного A аллеля, наоборот повышалась с 9.8%/17 до 12.5%/21. Закономерно с аллельной частотой по сравнению со здоровыми доля основного генотипа G/G снижалась с 82.8%/72 до 79.8%/67, при повышении частот гетерозиготного (G/A: с 14.9%/13 до 15.5%/13) и мутантного (A/A: с 2.3%/2 до 4.7%/4) генотипов.

Далее нами оценены особенности распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) среди женщин с ПГ в зависимости от степени выраженности патологии. Так, по сравнению со здоровым контролем во 2-й группе пациенток с легкой степенью тяжести ПГ (n=28) частота основного аллеля G слегка увеличивалась до 91.1%/51 случаев при снижении ослабленной формы (A) до 8.9%/5. Соответственно с этими особенностями доля основного G/G увеличивалась до 85.7%/24, при снижении частоты гетерозиготного варианта (G/A) до 10.7%/3 и повышении доли ослабленной мутантной формы генотипа A/A до 3.6%/1.

Параллельно, анализ распределения аллельных и генотипических частот в 3-й группе женщин с ПГ со средней степенью тяжести (n=39) по сравнению со здоровой группой показал схожую картину наблюдаемой во 2-ой группе. В частности, обнаружено повышение долей основных аллеля G до 92.3%/72 и генотипа G/G до 82.8%/72, при одновременном снижении частоты ослабленного генотипа A до 7.7%/6 и повышении доли гетерозиготной формы генотипа G/A до 15.4%/6 случаев. Здесь же важно отметить, полное отсутствие случаев носительства ослабленным мутантным генотипов A/A среди женщин со средней степенью тяжести ПГ.

Изучая характер распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена эстро-

генового рецептора ESR1 (rs9340799) в 4-й группе пациенток с тяжелой степенью тяжести ПГ (n=17) по сравнению со здоровыми женщинами обнаружено заметное снижение частот основных аллеля G до 70.6%/24 против 90.2%/157 и генотипа G/G до 58.8%/10 против 82.8%/72 соответственно. Данная картина сопровождалась выраженным повышением частот ослабленной формы аллеля A до 29.4%/10 против 9.8%/17, гетерозиготного генотипа G/A до 23.5%/4 против 14.9%/13 и мутантного генотипа A/A до 17.7%/3 против 2.3%/2 (Таблица 1).

Сравнительные исследования между 1-й основной группой женщин с ПГ (n=84) и здоровыми (n=87), позволили определить отсутствие статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов по полиморфизму гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799).

Так, в основной группе женщин по сравнению со здоровыми ослабленный аллель A, незначимо повышался среди женщин с ПГ в 1.3 раз (12.5% против 9.8; $\chi^2=0.6$; P=0.5; OR=1.3; 95%CI: 0.67 – 2.59), основной генотип G/G снижался менее чем в единицу (79.8% против 82.8; $\chi^2=0.3$; P=0.7; OR=0.8; 95%CI: 0.38 – 1.77), увеличение гетерозиготного варианта генотипа G/A достигало единицы (15.5% против 14.9; $\chi^2<3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.45 – 2.4), а частота мутантного генотипа A/A хотя и увеличивалась в 2.1 раза (4.8% против 2.3; $\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=2.1; 95%CI: 0.39 – 11.5), но за счет малого количества сравниваемых лиц оно не достигало значимого уровня (табл. 2).

Таким образом, сравнивая значимость различий в распределении полиморфного локуса гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между основной 1-й группой пациенток с ПГ и здоровыми женщинами не выявлено его ассоциации с риском формирования пролапса гениталий ($\chi^2<3.84$; P>0.05).

Таблица 3. Оценка различий в распределении частот вариантов аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 между группами пациенток с пролапсом гениталий легкой степенью тяжести и здоровых

Аллели и генотипы	Обследованные группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	I степень ПГ		Контроль							
	n	%	n	%						
G	51	91.1	157	90.2	0.0	0.9	1.0	0.21 - 4.9	1.1	0.39 - 3.14
A	5	8.9	17	9.8	0.0	0.9	1.0	0.62-1.58	0.9	0.32 - 2.58
G/G	24	85.7	72	82.8	0.1	0.8	1.0	0.17 - 6.5	1.3	0.38 - 4.13
G/A	3	10.7	13	14.9	0.3	0.6	0.7	0.09-5.89	0.7	0.18 - 2.58
A/A	1	3.6	2	2.3	0.1	0.8	1.6	0.06-38.2	1.6	0.14 - 17.7

Таблица 4. Оценка различий в распределении частот вариантов аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 между группами пациенток с пролапсом гениталий средней степенью тяжести и здоровых

Аллели и генотипы	Обследованные группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	II степень ПГ		Контроль							
	n	%	n	%						
G	72	92.3	157	90.2	0.3	0.6	1.0	0.25-4.15	1.3	0.49 - 3.43
A	6	7.7	17	9.8	0.3	0.6	1.0	0.59-1.62	0.8	0.29 - 2.03
G/G	33	84.6	72	82.8	0.1	0.8	1.0	0.24 - 4.3	1.1	0.41 - 3.22
G/A	6	15.4	13	14.9	0.0	0.95	1.0	0.25-4.22	1.0	0.36 - 2.96

Таблица 5. Оценка различий в распределении частот вариантов аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 между группами пациенток с пролапсом гениталий с тяжелой степенью тяжести и здоровых

Аллели и генотипы	Обследованные группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95% CI
	III степень ПГ		Контроль							
	n	%	n	%						
G	24	70.6	157	90.2	9.7	0.01	0.8	0.23 - 2.62	0.3	0.11 - 0.61
A	10	29.4	17	9.8	9.7	0.01	1.3	0.72 - 2.28	3.8	1.65 - 8.98
G/G	10	58.8	72	82.8	4.9	0.05	0.7	0.14 - 3.71	0.3	0.1 - 0.87
G/A	4	23.5	13	14.9	0.8	0.4	1.6	0.22-11.02	1.8	0.5 - 6.14
A/A	3	17.6	2	2.3	7.3	0.01	7.7	1.41 - 41.8	9.1	1.84-45.12

Оценивая степень различий в носительстве частот аллельных и генотипических вариантов полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) во 2-й группе пациенток с легкой степенью тяжести ПГ (n=28) по сравнению к аналогичным в здоровой группе, также как и в основной группе, практически не обнаружено статистически достоверных значений. В группе пациенток частота аллеля А снижаясь до 8.9% против 9.8 среди здоровых различие оказалось менее единицы ($\chi^2 < 3.84$; P=0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.32 – 2.58).

В различиях со стороны генотипов, среди которых во 2-ой группе женщин с ПГ основной вариант G/G увеличивался в 1.3 раза (85.7% против 82.8; $\chi^2 = 0.1$; P=0.8; OR=1.3; 95%CI: 0.38-4.13), гетерозиготный вариант G/A снижался менее чем

в единицу (10.7% против 14.9%; $\chi^2 = 0.3$; P=0.6; OR=0.7; 95%CI: 0.18 -2.58), а мутантный вариант A/A увеличивался в 1.6 раз (3.6% против 2.3%; $\chi^2 = 0.1$; P=0.8; OR=1.6; 95%CI: 0.14-17.7) статистически достоверный характер также не обнаружен (табл. 3).

Таким образом, сравнительная оценка различий в носительстве аллельных ($\chi^2 < 3.84$; P>0.05) и генотипических ($\chi^2 < 3.84$; P>0.05) вариантов полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) во 2-й группе пациенток с легкой степенью тяжести ПГ и среди женщин здоровой группы показала отсутствие их статистической достоверности, что не позволяет определять исследованный ген в качестве самостоятельного генетического маркера способного повышать риск формирования ПГ легкой степени тяжести.

Оценивая степень значимости различий в частотах аллелей и генотипов полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) в 3-й группе пациенток с ПГ со средней степенью тяжести (n=39) по сравнению со здоровыми женщинами (n=87) вновь не выявлен статистически достоверный характер различий в частотах аллелей и генотипов (табл. 4).

Доказательством отсутствия статистически значимых различий является снижение частоты ослабленного аллеля А менее чем в единицу (7.7% против 9.8%; $\chi^2=0.3$; P=0.6; OR=0.8; 95% CI: 0.29-2.03), увеличение частоты основного генотипа G/G в 1.1 (84.6% против 82.8%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=1.1; 95% CI: 0.41-3.22) и G/A в единицу (15.4% против 14.9%; $\chi^2<3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95% CI: 0.36-2.96).

Отсутствие различий статистически достоверного характера в распределении аллелей ($\chi^2<3.84$; P>0.05) и генотипов ($\chi^2<3.84$; P>0.05) полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) в 3-й группе пациенток со средней степенью тяжести ПГ по сравнению со здоровыми свидетельствует об отсутствии самостоятельного их вклада в формировании пролапса гениталий средней степени тяжести.

Совсем иная картина получена при сравнительном анализе аллелей и генотипов полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между группами женщин с ПГ тяжелой степени (n=17) и здоровыми (n=87) (Таблица 5).

Высокая степень статистической достоверности различий выявлена в частотах ослабленных вариантов аллеля (А) и генотипа (А/А), которые в 4-ой группе женщин увеличивались в 3.8 (29.4% против 9.8%; $\chi^2=9.7$; P=0.01; OR=3.8; 95% CI: 1.65-8.98) и 9.1 раза (17.6% против 2.3%; $\chi^2=7.3$; P=0.01; OR=9.1; 95% CI: 1.84-45.12) соответственно.

Между тем, различия в частотах основного G/G (58.8% против 82.8%; $\chi^2=4.9$; P=0.05; OR=0.3; 95% CI: 0.1-0.87) и гетерозиготного G/A (23.5% против 14.9%; $\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=1.8; 95% CI: 0.5-6.14) генотипов статистически достоверного уровня не достигали.

Таким образом, статистический анализ различий в носительстве аллелей и генотипов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между группами пациенток с пролапсом гениталий с тяжелой степенью тяжести и здоровых обнаружил наличие статистически достоверных различий в частотах ослабленного аллеля А и генотипа А/А, которые повышают вероятный риск развития тяжелой степени ПГ в 3.8 ($\chi^2=9.7$; P=0.01) и 9.1 ($\chi^2=7.3$; P=0.01) раза соответственно. Следовательно полиморфизм гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) можно рассматривать

в качестве самостоятельного генетического маркера способствующего развитию тяжелой формы пролапса гениталий.

Далее нами проведен статистический анализ установленных различий в частотах аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между женщинами с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести ПГ.

В ходе оценки значимости различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) в группах женщин с легкой и средней степенями тяжести ПГ мы не смогли установить их статистически достоверный характер ни для аллельных (для А аллеля – 8.9% против 7.7%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=1.2; 95% CI: 0.34-4.06) ни для генотипических вариантов (для генотипа G/G – 85.7% против 84.6%; $\chi^2<3.84$; P=0.95; OR=1.1; 95% CI: 0.28-4.29; для генотипа G/A – 10.7% против 15.4%; $\chi^2=0.3$; P=0.6; OR=0.7; 95% CI: 0.15-2.88).

Однако, подобный анализ между женщинами с легкой и тяжелой степенями тяжести ПГ позволил установить весьма достоверные различия в распределении мутантного аллеля А, при носительстве которого риск развития тяжелой степени ПГ увеличивался в 4.3 раза (8.9% против 29.4%; $\chi^2=6.4$; P=0.03; OR=4.3; 95% CI: 1.38-13.05. Помимо этого, среди носителей основного генотипа G/G за счет его протективного действия риск развития тяжелой формы ПГ статистически достоверно снижался в 4.2 раза (85.7% против 58.8%; $\chi^2=4.1$; P=0.05; OR=4.2; 95% CI: 1.05-16.73).

Наряду с этими особенностями среди носителей гетерозиготным G/A (10.7% против 23.5%; $\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI: 0.08-1.94) и ослабленным мутантным А/А генотипами не наблюдалось статистически достоверных различий (3.6% против 17.6%; $\chi^2=2.6$; P=0.2; OR=0.2; 95% CI: 0.02-1.47) в связи с малым количеством носителей данными генотипами в исследованных группах.

Похожая картина наблюдалась и при сравнении различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между женщинами со средней и тяжелой степенями тяжести. Так, обнаружено, что мутантный аллель А статистически достоверно может увеличивать риск развития тяжелой степени ПГ в 5.0 раза (7.7% против 29.4%; $\chi^2=9.1$; P=0.01; OR=5.0; 95% CI: 1.76-14.21, тогда как основной генотип G/G статистически значимо может снижать риск развития тяжелой формы ПГ в 3.9 раз (84.6% против 58.8%; $\chi^2=4.4$; P=0.05; OR=3.9; 95% CI: 1.1-13.53). Вместе с тем, в отношении гетерозиготного генотипам G/A (10.7% против 23.5%; $\chi^2=1.3$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI: 0.08-1.94) не установлено статистически значимых

различий между исследованными группами женщин со средней и тяжелой степенями тяжести ПГ.

Заключение. Многосторонний анализ, по изучению особенностей распределения и уровня различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 среди женщин с различными формами пролапса гениталий при несостоятельности тазового дна и здоровыми, позволил установить наличие статистически достоверного повышения риска развития тяжелой формы заболевания среди носителей ослабленными мутантными аллелем А и генотипом А/А. В частности, по сравнению со здоровыми женщинами среди носителей аллеля А и генотипа А/А риск развития тяжелой формы ПГ статистически достоверно повышается в 3.8 ($\chi^2=9.7$; $P=0.01$) и 9.1 ($\chi^2=7.3$; $P=0.01$) раза соответственно, тогда как по сравнению с женщинами с легкой и средней степенями тяжести ПГ у носительниц аллелем А риск развития тяжелой степени статистически достоверно повышается в 4.3 ($\chi^2=6.4$; $P=0.03$) и в 5.0 ($\chi^2=9.1$; $P=0.01$) раз соответственно, при том, что среди носительниц основного генотипа G/G, напротив за счет его протективного действия риск перехода в тяжелую степень при легкой и средней степенях тяжести статистически значимо снижается в 4.2 раза ($\chi^2=4.1$; $P=0.05$) и 3.9 (84.6% против 58.8%; $\chi^2=4.4$; $P=0.05$).

Следовательно, из этого можно заключить, что мутантные аллель А и генотип А/А полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 ассоциируются с повышенным риском формирования тяжелой степени пролапса гениталий и их можно рассматривать как самостоятельные генетические маркеры имеющие патогенетический вклад в утяжелении течения заболевания, тогда как основной генотип G/G является протективным маркером, препятствующим переходу заболевание в тяжелую форму.

Литература:

1. Akin Y, Young M, Elmussareh M, Charalampogiannis N, Gözen AS. The novel and minimally invasive treatment modalities for female pelvic floor muscle dysfunction; beyond the traditional. *Balkan Med J.* 2018;35:358–66.
2. Allen-Brady K, Chua JWF, Cuffolo R, Koch M, Sorrentino F, Cartwright R. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2022;33:67–82.
3. Deng Z-M, Dai F-F, Yuan M-Q, Yang D-Y, Zheng Y-J, Cheng Y-X. Advances in molecular mechanisms of pelvic organ prolapse (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22:1009.
4. Huang L, Zhao Z, Wen J, Ling W, Miao Y, Wu J. Cellular senescence: a pathogenic mechanism of pelvic organ prolapse (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22:2155–62.
5. Isali I, Abdeldayem J., El-Nashar S. Gene expression in urinary incontinence and pelvic organ prolapse: a review of literature // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2020. – Т. 32. – №. 6. – С. 441-448.
6. Jokhio AH, Rizvi RM, MacArthur C. Prevalence of pelvic organ prolapse in women, associated factors and impact on quality of life in rural Pakistan: population-based study. *BMC Womens Health.* 2020;20:1–8.
7. Marcu RD, Mischianu DLD, Iorga L, Diaconu CC, Surcel M, Munteanu AN, et al. Oxidative stress: a possible trigger for pelvic organ prolapse. *J Immunol Res.* 2020;2020:3791934.
8. Nakad B. et al. Estrogen receptor and laminin genetic polymorphism among women with pelvic organ prolapse // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2017. – Т. 56. – №. 6. – С. 750-754.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
10. Santoso BI, Fauziah NR. Prevalence and characteristics of pelvic floor dysfunction in a tertiary care center in Indonesia. *Indones J Obstet Gynecol.* 2017;168

ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА RS9340799 В ГЕНЕ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА ESR1 МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОК С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ

Насимова Н.Р.

Резюме. Нами изучены особенности встречаемости и вклад полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) среди женщин с пролапсом гениталий. Оценка гена производилась с помощью анализа образцов ДНК посредством стандартной ПЦР. Полученные нами результаты исследования позволили установить, что мутантные аллель А и генотип А/А полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 ассоциируются с повышенным риском формирования тяжелой степени пролапса гениталий и их можно рассматривать как самостоятельные генетические маркеры имеющие патогенетический вклад в утяжелении течения заболевания, тогда как основной генотип G/G является протективным маркером, препятствующим переходу заболевание в тяжелую форму.

Ключевые слова: пролапс гениталий, эстрогеновый рецептор, полиморфизм, ген, ESR1 (rs9340799), частота, аллель, генотип, носительства.