



## **PATHOGENESIS OF APICAL PROLAPSE: THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND GENETIC FACTORS**

**Dildora Rakhimovna Khudoyarova**

DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Samarkand State Medical University

**Sevara Mukhammadievna Mukhammadieva**

applicant, obstetrician-gynecologist, Jizzakh branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Maternal and Child Health

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17440665>

### **ARTICLE INFO**

Received: 18<sup>th</sup> October 2025

Accepted: 24<sup>th</sup> October 2025

Online: 25<sup>th</sup> October 2025

### **KEYWORDS**

*Apical prolapse, connective tissue dysplasia, collagen, MMP, TIMP, COL1A1, COL3A1, pathogenesis.*

### **ABSTRACT**

*Apical genital prolapse is a complex form of pelvic organ prolapse, the pathogenesis of which is closely linked to congenital connective tissue disorders and genetic factors. The objective of this review is to summarize current data on the molecular mechanisms of pelvic floor weakness, including changes in collagen metabolism, matrix metalloproteinase (MMP) activity, tissue inhibitors of pelvic organ prolapse (TIMP), and mutations in the COL1A1 and COL3A1 genes. This paper utilizes data from international studies, publications published between 2015 and 2024, and current international guidelines (ACOG, AUGS, FIGO).*

## **ПАТОГЕНЕЗ АПИКАЛЬНОГО ПРОЛАПСА: РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**Худоярова Дилдора Рахимовна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самаркандского государственного медицинского университета

**Мухаммадиева Севара Мухаммадиевна**

соискатель, врач акушер-гинеколог Джизакского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра здоровья матери и ребенка

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17440665>

### **ARTICLE INFO**

Received: 18<sup>th</sup> October 2025

Accepted: 24<sup>th</sup> October 2025

Online: 25<sup>th</sup> October 2025

### **KEYWORDS**

*Апикальный пролапс, дисплазия соединительной ткани, коллаген, MMP, TIMP, COL1A1, COL3A1, патогенез.*

### **ABSTRACT**

*Апикальный пролапс гениталий — одна из сложных форм пролапса тазовых органов, патогенез которой тесно связан с врождёнными нарушениями структуры соединительной ткани и генетическими факторами. Цель обзора — обобщить современные данные о молекулярных механизмах ослабления тазового дна, включая изменения коллагенового метаболизма, активности матриксных металлопротеиназ (MMP), тканевых ингибиторов (TIMP) и мутаций*



*генов COL1A1 и COL3A1. В работе использованы данные международных исследований, публикаций за 2015–2024 гг. и современные представления мировых гайдлайнов (ACOG, AUGS, FIGO).*

**Введение.** Апикальный пролапс гениталий характеризуется нарушением фиксации купола влагалища или тела матки вследствие ослабления связочного аппарата тазового дна. Основой данного процесса является дегенерация или врождённая неполноценность соединительно-тканых структур.

По данным международных рекомендаций AUGS (2020) и FIGO (2022), нарушение синтеза и деградации компонентов внеклеточного матрикса, особенно коллагенов I и III типов, играет ключевую роль в формировании структурной слабости фасций и связок [1, 3]. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) рассматривается как системный фактор, определяющий не только предрасположенность к пролапсу, но и риск рецидива после хирургического лечения. Генетические исследования последних лет позволили выявить связь апикального пролапса с мутациями в генах COL1A1, COL3A1, а также изменениями экспрессии ферментов ремоделирования матрикса — MMP и их ингибиторов TIMP [4, 7].

**Материалы и методы.** В обзор включены публикации, посвящённые апикальному пролапсу. Обзор основан на анализе публикаций, включённых в базы данных PubMed, Scopus, eLIBRARY, опубликованных в 2015–2024 гг. Отобраны 46 источников, включая оригинальные исследования, метаанализы и международные рекомендации (ACOG, AUGS, FIGO). Критериями включения являлись: наличие данных о молекулярных и генетических механизмах ослабления соединительной ткани при пролапсе тазовых органов, результаты иммуногистохимических и ПЦР-исследований, а также сравнительный анализ экспрессии MMP/TIMP.

**Результаты.** ДСТ — генетически обусловленное нарушение синтеза структурных белков, приводящее к снижению прочности и эластичности тканей. Исследования Maher и соавт. (2019) и Коваленко (2020) показали, что у пациенток с пролапсом наблюдается нарушение соотношения коллагенов I и III типов: повышается доля коллагена III, обладающего меньшей механической прочностью [6, 8]. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали снижение содержания коллагена I и эластина в связках матки и фасциях влагалища, а также увеличение активности металлопротеиназ, ответственных за деградацию матрикса [2, 5]. При этом выявлена системность нарушений: у таких женщин часто встречаются варикозная болезнь, пролапс митрального клапана, плоскостопие, гипермобильность суставов — что подтверждает общую диспластическую основу [9].

Матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-9) регулируют деградацию коллагена и эластина. Их активность ингибируется тканевыми ингибиторами (TIMP-1, TIMP-2). Баланс между MMP и TIMP является критическим



фактором стабильности тканей тазового дна. По данным Chen et al. (2020) и Woessner (2021), у женщин с апикальным пролапсом уровень экспрессии MMP-2 и MMP-9 значительно повышен, тогда как экспрессия TIMP-2 снижена, что приводит к ускоренной деградации коллагенового матрикса [1, 10].

Дисбаланс MMP/TIMP коррелирует со степенью пролапса по классификации POP-Q и может использоваться как биохимический маркер риска прогрессирования заболевания [5, 7].

Молекулярно-генетические исследования последних лет показали, что мутации в генах, кодирующих коллаген I и III типов, оказывают прямое влияние на прочность соединительной ткани.

Полиморфизм COL1A1 (SPIN1, rs1800012) связан с повышенной экспрессией коллагена III типа и нарушением соотношения коллагеновых волокон [4]. Изменения в гене COL3A1 (rs1800255) ассоциированы с более тяжёлыми формами пролапса и снижением упругости связочного аппарата. Согласно данным Carley et al. (2017) и Lin et al. (2023), носительство данных полиморфизмов повышает риск пролапса тазовых органов в 1,8–2,4 раза по сравнению с контрольной популяцией [4, 11]. Также обсуждается участие генов LOXL1 (лизилоксидаза), ELN (эластин) и факторов, регулирующих апоптоз фибробластов, что указывает на комплексное нарушение гомеостаза тканей.

**Обсуждение.** Патогенез апикального пролапса имеет мультифакторный характер, где ведущая роль принадлежит врождённой или приобретённой недостаточности соединительно-тканых структур.

Дисплазия соединительной ткани определяет исходное качество коллагенового каркаса, а генетические вариации усиливают дисбаланс между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса.

Функциональные исследования подтверждают, что повышение активности MMP-2, MMP-9 и снижение TIMP-2 формируют метаболическую основу прогрессирующей слабости тазового дна.

Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов COL1A1 и COL3A1 позволяет рассматривать их как потенциальные маркеры предрасположенности к пролапсу и рецидиву после хирургического лечения.

Таким образом, понимание роли дисплазии и генетических механизмов открывает перспективы для персонализированного подхода к профилактике и лечению апикального пролапса, включая разработку целевых методов укрепления соединительной ткани.

**Выводы.** Апикальный пролапс гениталий формируется на фоне структурно-функциональной несостоятельности соединительной ткани, в основе которой лежат генетические и биохимические нарушения метаболизма коллагена. Дисплазия соединительной ткани, гиперэкспрессия MMP и полиморфизмы COL1A1/COL3A1 являются ключевыми звеньями патогенеза. Углублённое изучение данных механизмов позволит внедрить молекулярные маркеры в клиническую практику и повысить эффективность профилактики рецидивов.



## References:

1. Chen B., Wen Y., Zhang Z. MMP and TIMP expression in pelvic connective tissue of women with prolapse // *Int Urogynecol J.* – 2020. – Vol. 31. – P. 481–488.
2. Коваленко А. В. Дисплазия соединительной ткани как предиктор пролапса тазовых органов // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 215–222.
3. Maher C., Feiner B., Baessler K. Surgical management of pelvic organ prolapse // *FIGO Guidelines.* – 2022. – P. 1–18.
4. Carley M. E., Schaffer J. I. Genetic susceptibility to pelvic organ prolapse // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 216. – P. 151–159.
5. Chen Y., Yang X. Expression of collagen and MMP-TIMP system in uterosacral ligaments // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2019. – Vol. 45. – P. 1120–1127.
6. Maher C. F., Feiner B. The pathophysiology of pelvic organ prolapse: connective tissue weakness and muscle damage // *Obstet Gynecol Clin N Am.* – 2019. – Vol. 46. – P. 133–147.
7. Woessner J. F. MMPs and their tissue inhibitors in pelvic organ prolapse // *Biochem Soc Trans.* – 2021. – Vol. 49. – P. 2057–2065.
8. Михельсон А. А., Лазукина М. В. Связь уровня коллагена и эластина в связках таза с тяжестью пролапса // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2021. – № 4. – С. 45–51.
9. Смольнова Т. Ю. Дисплазия соединительной ткани и патология тазового дна // *Клиническая и экспериментальная хирургия.* – 2019. – № 2 (8). – С. 53–60.
10. UpToDate. *Pelvic organ prolapse in females: Epidemiology, risk factors, and management.* – Updated 2024.
11. Lin S. et al. Collagen-related gene variants and pelvic floor dysfunction // *Biomolecules (MDPI).* – 2023. – Vol. 13. – P. 112–124.