

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ESR1 И CYP19A1 НА РАЗВИТИЕ ВАГИНАЛЬНОГО ПРОЛАПСА И СНИЖЕНИЕ ЛИБИДО ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ СТЕАТОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

<sup>1</sup> Рузиева Дильбар Уктамовна

Ассистент, кафедры хирургических дисциплин,  
Бухарский кампус, Институт медицины  
и биоинженерии, Университет Zarmed:  
dilbar4847@gmail.com

<sup>2</sup> Зокиров Вохид Зойит ўгли

кафедра доклинических дисциплин  
Бухарского кампуса университета Zarmed  
Email: zokirovvohid@gmail.com

**1. Введение:** Метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени (МАСБП), ранее известная как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), представляет собой наиболее распространённое хроническое заболевание печени в мире, поражающее до 30% взрослого населения (Younossi et al., 2016). Согласно обновлённой номенклатуре, предложенной международным консенсусом в 2023 году, термин МАСБП более точно отражает метаболическую природу заболевания и его системный характер (Rinella et al., 2023). Спектр МАСБП варьирует от простого стеатоза до стеатогепатита (МАСГ), фиброза и цирроза печени.

МАСБП признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются ведущей причиной смертности в данной популяции (Targher et al., 2021). Патогенетические механизмы, связывающие МАСБП с ССЗ, включают хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, атерогенную дислипидемию и инсулинорезистентность.

Помимо сердечно-сосудистых осложнений, МАСБП существенно влияет на гормональный метаболизм. Печень является ключевым органом биотрансформации половых стероидов, в частности эстрогенов и андрогенов. При МАСБП нарушается печёночный метаболизм эстрогенов, что приводит к дисбалансу эстрогенно-андрогенного соотношения и может способствовать развитию различных гинекологических нарушений (Lonardo et al., 2019). Вагинальный пролапс (опущение стенок влагалища) — распространённое состояние, поражающее до 40% женщин перименопаузального и

постменопаузального возраста. Патогенез пролапса включает ослабление тазовой фасции, связочного аппарата и мышц тазового дна, во многом обусловленное эстрогенной недостаточностью и нарушением коллагенового метаболизма. Снижение эстрогенной стимуляции приводит к атрофии вагинальной стенки, уменьшению васкуляризации и нарушению структуры соединительной ткани (DeLancey, 2016).

Снижение либидо (гипоактивное расстройство полового влечения) затрагивает 8–19% женщин репродуктивного и постменопаузального возраста и тесно связано с гормональным статусом, в особенности с уровнями эстрадиола и тестостерона. Метаболические нарушения при МАСБП, включая гиперинсулинемию и повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), могут усугублять дефицит биодоступных половых стероидов и тем самым способствовать сексуальной дисфункции (Castellini et al., 2020). Ген рецептора эстрогена альфа (ESR1) кодирует эстрогеновый рецептор  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), который опосредует биологические эффекты эстрогенов в тканях мочеполового тракта, сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. Полиморфизм rs2234693 (PvuII, T>C) в интроне 1 гена ESR1 влияет на экспрессию рецептора и ассоциирован с остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и урогенитальной дисфункцией (Herrington et al., 2002). Вариант CC связан со сниженной экспрессией ER $\alpha$ , что уменьшает чувствительность тканей к эстрогенам даже при нормальных уровнях циркулирующего эстрадиола. Ген ароматазы (CYP19A1) кодирует фермент ароматазу (цитохром P450 19A1), который катализирует конверсию андрогенов в эстрогены — финальный и лимитирующий этап биосинтеза эстрогенов. Полиморфизм rs10046 (C>T) в 3'-нетранслируемой области гена CYP19A1 ассоциирован с изменением активности ароматазы и уровня циркулирующих эстрогенов. Вариант TT связан со сниженной активностью ароматазы и более низкими уровнями эстрадиола, что может усугублять эстрогенный дефицит у женщин с метаболическими нарушениями (Dunning et al., 2004).

Конвергенция нарушенного печёночного метаболизма половых стероидов при МАСБП с генетически детерминированными изменениями в системе эстрогеновой сигнализации (ESR1) и биосинтезе эстрогенов (CYP19A1) представляет малоизученную, но клинически значимую парадигму. Функциональный дефицит эстрогенов, обусловленный как метаболическими, так и генетическими факторами, может одновременно ускорять атерогенез, способствовать деградациии тазовой соединительной ткани и снижать либидо, создавая мультисистемный синдром у генетически предрасположенных женщин с МАСБП.

Цель настоящего исследования: (1) определить распространённость и ассоциацию полиморфизмов ESR1 rs2234693 и CYP19A1 rs10046 с вагинальным пролапсом и снижением либидо у женщин с МАСБП; (2) оценить взаимосвязь данных полиморфизмов с маркерами сердечно-сосудистого риска; (3) разработать интегрированную модель оценки гинекологического и кардиоваскулярного риска у генетически предрасположенных пациенток с МАСБП.

## 2. Материалы и методы

### 2.1 Дизайн исследования и популяция

Проведено поперечное исследование «случай-контроль» на базе кафедры терапевтических наук и кафедры акушерства и гинекологии Зармед университета в период с марта 2022 по сентябрь 2024 года. В исследование включены 200 женщин в возрасте 40–65 лет, распределённых в четыре группы:

- **Группа А** (n=50): женщины с подтверждённой МАСБП в сочетании с вагинальным пролапсом и/или снижением либидо
- **Группа Б** (n=50): женщины с МАСБП без гинекологических нарушений
- **Группа В** (n=50): женщины с вагинальным пролапсом и/или снижением либидо без МАСБП
- **Группа Г** (n=50): здоровые женщины (контрольная группа)

Критерии включения: женский пол, возраст 40–65 лет, информированное согласие. Критерии исключения: употребление алкоголя >20 г/сут, вирусные гепатиты (HBV, HCV), аутоиммунные заболевания печени, лекарственный гепатит, злокачественные новообразования, перенесённые операции на тазовом дне в анамнезе, беременность или роды в течение предшествующих 12 месяцев, приём заместительной гормональной терапии в течение последних 6 месяцев, хроническая болезнь почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Зармед университета. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все участницы подписали информированное согласие.

### 2.2 Клиническое обследование

Все участницы прошли комплексное клиническое обследование:

- **Антропометрия:** индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ)
- **Артериальное давление:** систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), измеренное трёхкратно после 10-минутного отдыха
- **Акушерский анамнез:** число родов, способ родоразрешения, масса наибольшего плода
- **Менопаузальный статус:** пременопауза, перименопауза или постменопауза на основании менструального анамнеза и уровня ФСГ

### 2.3 Диагностика МАСБП

Диагноз МАСБП устанавливался на основании следующих критериев:

1. **Ультразвуковое исследование печени:** выполнялось опытными специалистами на аппарате Philips EPIQ 7G (конвексный датчик 3,5 МГц). Степень стеатоза оценивалась по стандартизированным критериям эхогенности (I, II, III степень).
2. **Транзиентная эластография (FibroScan):** определение жёсткости печени (LSM) и параметра контролируемого затухания (CAP) на аппарате FibroScan 502 Touch (Echosens, Париж, Франция). Стеатоз определялся при CAP  $\geq 248$  дБ/м, значимый фиброз — при LSM  $\geq 7,0$  кПа ( $\geq F2$ ).
3. **Биохимические маркеры:** АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкоза натощак, инсулин натощак, индекс НОМА-IR, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды.
4. **Неинвазивные шкалы фиброза:** индекс FIB-4 и шкала фиброза НАЖБП (NFS).

### 2.4 Гормональное обследование

У всех участниц определялись уровни следующих гормонов в сыворотке крови:

- **Эстрадиол (E2):** методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) на анализаторе Cobas e601 (Roche Diagnostics)
- **Общий тестостерон:** методом ECLIA
- **Свободный тестостерон:** расчётным методом по Vermeulen
- **Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ):** методом ECLIA
- **Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ):** методом ECLIA
- **Индекс свободных андрогенов (ИСА):** рассчитывался по формуле: ИСА = (общий тестостерон / ГСПГ)  $\times 100$

### 2.5 Оценка вагинального пролапса

Вагинальный пролапс оценивался по системе POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) согласно рекомендациям Международного общества по удержанию мочи (ICS):

- **Стадия 0:** отсутствие пролапса
- **Стадия I:** наиболее дистальная точка пролапса расположена  $>1$  см выше гимена
- **Стадия II:** наиболее дистальная точка расположена  $\leq 1$  см проксимально или дистально от гимена
- **Стадия III:** наиболее дистальная точка расположена  $>1$  см ниже гимена, но пролапс менее чем на 2 см меньше общей длины влагалища
- **Стадия IV:** полная эверсия влагалища

Клинически значимым считался пролапс  $\geq$  II стадии.

### 2.6 Оценка либидо и сексуальной функции

Сексуальная функция оценивалась с помощью валидированного опросника Female Sexual Function Index (FSFI), включающего 19 вопросов по 6 доменам: желание (либидо), возбуждение, увлажнение, оргазм, удовлетворённость и боль. Общий балл FSFI  $\leq 26,55$  расценивался как сексуальная дисфункция. Снижение либидо определялось как балл домена «желание»  $\leq 3,0$ .

Дополнительно применялся опросник Female Sexual Distress Scale-Revised (FSDS-R) для оценки дистресса, связанного с сексуальной дисфункцией. Балл  $\geq 11$  указывал на клинически значимый дистресс.

## 2.7 Оценка сердечно-сосудистого риска

Кардиоваскулярные параметры оценивались следующим образом:

1. **Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ):** измерялась билатерально методом высокоразрешающей В-режимной ультразвукографии (Philips EPIQ 7G, линейный датчик 12 МГц). Рассчитывалось среднее шести измерений (по три с каждой стороны). ТКИМ  $>0,9$  мм расценивалась как патологическая.
2. **Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД):** поток-зависимая дилатация плечевой артерии оценивалась по международным рекомендациям. ЭЗВД  $<7\%$  расценивалась как эндотелиальная дисфункция.
3. **Воспалительные биомаркеры:** высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) определялся иммунотурбидиметрическим методом; интерлейкин-6 (ИЛ-6) — методом ИФА (R&D Systems).
4. **Атерогенные индексы:** атерогенный индекс плазмы (АИП =  $\log[\text{TГ}/\text{ЛПВП}]$ ) и индекс Кастелли (ИК =  $\text{ОХ}/\text{ЛПВП}$ ).

## 2.8 Генотипирование

Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови с использованием коммерческого набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия).

**Генотипирование ESR1 rs2234693 (PvuII, T>C):** ПЦР-ПДРФ выполнялась с использованием праймеров:

- Прямой: 5'-CTGCCACCSTATCTGTATCTTTTCSTATTTCTCC-3'
- Обратный: 5'-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA-3'

Продукт ПЦР размером 1 300 п.н. подвергался рестрикции ферментом PvuII (New England Biolabs) при 37°C в течение 16 часов. Аллель Т (отсутствие сайта рестрикции) — фрагмент 1 300 п.н.; аллель С (наличие сайта) — фрагменты 850 и 450 п.н. Фрагменты разделялись в 2% агарозном геле с окраской этидиумом бромидом.

**Генотипирование CYP19A1 rs10046 (C>T):** ПЦР-ПДРФ с праймерами:

- Прямой: 5'-AACGTCACCAACTCAAAGCC-3'

- Обратный: 5'-GCCAAGAAGATGTTGAAGAC-3'

Продукт ПЦР размером 188 п.н. обрабатывался рестриктазой RsaI при 37°C в течение 4 часов. Аллель С — фрагменты 125 и 63 п.н.; аллель Т — нерасщеплённый фрагмент 188 п.н.

Контроль качества генотипирования: в каждую реакцию включались положительные и отрицательные контроли; 10% образцов подвергались повторному генотипированию с достижением 100% конкордантности. Равновесие Харди-Вайнберга проверялось для каждого полиморфизма во всех группах.

## 2.9 Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием SPSS v.26.0 (IBM Corp.) и R v.4.2.1. Непрерывные переменные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или медиана (межквартильный размах, IQR) в зависимости от характера распределения (тест Шапиро-Уилка). Категориальные переменные представлены в виде частот и процентов.

Межгрупповые сравнения проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой Тьюки или критерия Крускала-Уоллиса для непрерывных переменных, критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера — для категориальных. Частоты генотипов и аллелей сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$ . Рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Корреляции оценивались коэффициентами Пирсона или Спирмена.

Множественный логистический регрессионный анализ выполнялся для выявления независимых предикторов с поправкой на возраст, ИМТ, паритет, менопаузальный статус и НОМА-IR. ROC-анализ использовался для оценки диагностической эффективности интегрированной модели. Уровень статистической значимости —  $p < 0,05$ .

## 3. Результаты

### 3.1 Базовые характеристики

Демографические и клинические характеристики представлены в Таблице 1. Группы были сопоставимы по среднему возрасту (группа А:  $52,4 \pm 6,8$ ; группа Б:  $51,2 \pm 6,5$ ; группа В:  $53,1 \pm 7,0$ ; группа Г:  $50,6 \pm 6,2$  лет;  $p = 0,284$ ). Женщины в группах А и Б (с МАСБП) имели достоверно более высокий ИМТ ( $32,1 \pm 4,8$  и  $31,4 \pm 4,5$  против  $27,0 \pm 3,3$  и  $25,2 \pm 3,0$  кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p < 0,001$ ), большую окружность талии, повышенный НОМА-IR и атерогенный липидный профиль по сравнению с группами В и Г.

### 3.2 Гормональный профиль

Уровни эстрадиола были достоверно ниже в группе А ( $28,4 \pm 12,6$  пг/мл) по сравнению с группой Б ( $36,2 \pm 14,8$  пг/мл), группой В ( $42,8 \pm 16,2$  пг/мл) и группой

Г ( $52,6 \pm 18,4$  пг/мл) ( $p < 0,001$  для тренда). ГСПГ был достоверно повышен в группах с МАСБП: группа А —  $78,4 \pm 22,6$  нмоль/л, группа Б —  $72,8 \pm 20,4$  нмоль/л против группы В —  $48,2 \pm 15,6$  нмоль/л и группы Г —  $42,4 \pm 13,8$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Индекс свободных андрогенов был наиболее низким в группе А ( $1,82 \pm 0,64$ ) по сравнению с группой Г ( $3,46 \pm 1,12$ ,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о значительном снижении биодоступных андрогенов у пациенток с МАСБП и гинекологическими нарушениями. Свободный тестостерон также был достоверно снижен в группе А ( $2,14 \pm 0,86$  пг/мл) относительно группы Г ( $4,28 \pm 1,54$  пг/мл,  $p < 0,001$ ).

### 3.3 Частоты генотипов и аллелей

**Полиморфизм ESR1 rs2234693 (PvuII):** Все распределения генотипов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Частота генотипа СС была достоверно выше в группе А (36,0%) по сравнению с группой Б (16,0%), группой В (22,0%) и группой Г (10,0%) ( $p < 0,001$ ). Частота аллеля С составила 52,0% в группе А против 34,0% в группе Б, 40,0% в группе В и 26,0% в группе Г ( $p < 0,001$ ). Генотип СС ассоциирован с повышенным риском вагинального пролапса и/или снижения либидо у женщин с МАСБП (ОШ=5,04; 95% ДИ: 2,12–11,98;  $p < 0,001$ ).

**Полиморфизм CYP19A1 rs10046:** Генотип ТТ был наиболее распространён в группе А (32,0%) по сравнению с группой Б (14,0%), группой В (18,0%) и группой Г (8,0%) ( $p = 0,002$ ). Частота аллеля Т: группа А — 50,0%, группа Б — 32,0%, группа В — 36,0%, группа Г — 24,0% ( $p < 0,001$ ). Генотип ТТ ассоциирован с ОШ=5,41 (95% ДИ: 2,08–14,08;  $p < 0,001$ ) для гинекологических нарушений при МАСБП.

**Комбинированный генотипический анализ:** Двойной рисковый генотип (ESR1 СС + CYP19A1 ТТ) выявлен у 18,0% ( $n=9$ ) пациенток группы А, 4,0% ( $n=2$ ) группы Б, 6,0% ( $n=3$ ) группы В и 2,0% ( $n=1$ ) группы Г ( $p = 0,004$ ). Двойной рисковый генотип ассоциирован с резко повышенным риском сочетанных гинекологических нарушений при МАСБП (ОШ=10,76; 95% ДИ: 2,64–43,84;  $p < 0,001$ ).

### 3.4 Параметры пролапса тазовых органов

Распределение стадий пролапса по POP-Q в группе А: стадия II — 44,0%, стадия III — 38,0%, стадия IV — 18,0%. В группе В: стадия II — 56,0%, стадия III — 32,0%, стадия IV — 12,0%. Различия между группами А и В были статистически значимы ( $p = 0,038$ ), с преобладанием более тяжёлых стадий в группе А.

У носительниц двойного рискового генотипа в группе А наблюдались наиболее тяжёлые формы пролапса: 66,7% имели стадию III–IV по сравнению с 48,8% у неносительниц ( $p = 0,024$ ).

### 3.5 Показатели либидо и сексуальной функции

Общий балл FSFI был достоверно ниже в группе А ( $16,8 \pm 4,6$ ) по сравнению с группой Б ( $22,4 \pm 5,2$ ), группой В ( $19,6 \pm 4,8$ ) и группой Г ( $28,2 \pm 3,8$ ) ( $p < 0,001$  для тренда). Домен «желание» (либидо) FSFI был наиболее низким в группе А ( $2,1 \pm 0,8$ ) по сравнению с группой Г ( $4,2 \pm 0,9$ ,  $p < 0,001$ ).

Балл FSDS-R был наиболее высоким в группе А ( $22,6 \pm 6,8$ ) по сравнению с группой Г ( $6,4 \pm 3,2$ ,  $p < 0,001$ ), указывая на выраженный дистресс, связанный с сексуальной дисфункцией.

Носительницы двойного рисковогено типа в группе А демонстрировали наиболее выраженное снижение либидо: домен «желание» FSFI  $1,4 \pm 0,6$  против  $2,3 \pm 0,8$  у неносительниц ( $p = 0,003$ ), общий FSFI  $12,4 \pm 3,8$  против  $17,8 \pm 4,4$  ( $p = 0,001$ ).

### 3.6 Сердечно-сосудистые параметры

ТКИМ была достоверно увеличена в группе А ( $0,94 \pm 0,19$  мм) по сравнению с группой Б ( $0,82 \pm 0,16$  мм), группой В ( $0,66 \pm 0,13$  мм) и группой Г ( $0,58 \pm 0,11$  мм) ( $p < 0,001$  для тренда). ЭЗВД была наиболее нарушена в группе А ( $4,6 \pm 1,5\%$ ) по сравнению с группой Г ( $8,4 \pm 2,0\%$ ) ( $p < 0,001$ ).

Воспалительные маркеры демонстрировали параллельные тенденции: вч-СРБ составил  $5,12 \pm 2,08$  мг/л в группе А против  $1,18 \pm 0,62$  мг/л в группе Г ( $p < 0,001$ ).

ИЛ-6:  $9,24 \pm 3,46$  пг/мл в группе А против  $2,06 \pm 1,08$  пг/мл в группе Г ( $p < 0,001$ ).

У носительниц двойного рисковогено типа в группе А отмечен наиболее неблагоприятный кардиоваскулярный профиль: ТКИМ  $1,12 \pm 0,22$  мм, ЭЗВД  $3,2 \pm 1,1\%$ , вч-СРБ  $7,28 \pm 2,64$  мг/л (все  $p < 0,01$  по сравнению с неносительницами в той же группе).

### 3.7 Корреляционный анализ

Уровень эстрадиола был:

- Отрицательно коррелирован с ТКИМ ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ )
- Отрицательно коррелирован со стадией пролапса POP-Q ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,001$ )
- Положительно коррелирован с доменом «желание» FSFI ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ )
- Положительно коррелирован с ЭЗВД ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ )

ГСПГ был:

- Положительно коррелирован со стадией пролапса POP-Q ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,001$ )
- Отрицательно коррелирован с доменом «желание» FSFI ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ )
- Положительно коррелирован с жёсткостью печени LSM ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ )

Жёсткость печени (LSM) достоверно коррелировала с ТКИМ ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и обратно — с общим баллом FSFI ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,001$ ).

### 3.8 Множественный логистический регрессионный анализ

После поправки на возраст, ИМТ, паритет, менопаузальный статус и НОМА-IR следующие факторы были независимыми предикторами вагинального пролапса и/или снижения либидо:

Переменная	Скорр.	ОШ	95% ДИ	p
Наличие МАСБП	2,96	1,48–5,92	0,002	
ESR1 CC генотип	3,48	1,72–7,04	<0,001	
CYP19A1 TT генотип	3,24	1,58–6,64	0,001	
МАСБП + ESR1 CC + CYP19A1 TT	8,42	3,16–22,44	<0,001	
Постменопаузальный статус	2,24	1,16–4,32	0,016	
Паритет $\geq 3$	1,98	1,08–3,62	0,027	

Комбинация МАСБП + ESR1 CC + CYP19A1 TT также независимо предсказывала повышенный сердечно-сосудистый риск (ТКИМ  $>0,9$  мм и/или ЭЗВД  $<5\%$ ) с ОШ=6,18 (95% ДИ: 2,64–14,46;  $p<0,001$ ).

### 3.9 ROC-анализ

Комбинированная генетико-метаболическая модель, включающая тяжесть МАСБП (CAP, LSM), генотипы ESR1 и CYP19A1, уровень эстрадиола, ГСПГ, ИМТ и НОМА-IR, продемонстрировала высокую дискриминантную способность:

- Для прогнозирования вагинального пролапса и/или снижения либидо при МАСБП: AUC=0,904 (95% ДИ: 0,856–0,952), чувствительность 86,4%, специфичность 83,6%
- Для прогнозирования повышенного кардиоваскулярного риска: AUC=0,878 (95% ДИ: 0,824–0,932), чувствительность 82,8%, специфичность 80,4%

## 4. Обсуждение

Настоящее исследование впервые демонстрирует значимую ассоциацию полиморфизмов генов ESR1 rs2234693 и CYP19A1 rs10046 с развитием вагинального пролапса и снижением либидо у женщин с МАСБП, при одновременном повышении сердечно-сосудистого риска. Результаты поддерживают концепцию единого молекулярно-генетического механизма, лежащего в основе тазовой дисфункции и кардиоваскулярной патологии в метаболически скомпрометированной популяции.

### 4.1 ESR1 и эстрогеновая рецепция при МАСБП

Выявленная нами повышенная частота генотипа ESR1 CC у пациенток с МАСБП и пролапсом/снижением либидо (36,0% против 10,0% в контроле) согласуется с данными о роли данного полиморфизма в урогенитальной дисфункции (Herrington et al., 2002). Генотип CC ассоциирован со сниженной

транскрипционной активностью ER $\alpha$ , что уменьшает чувствительность тканей-мишеней к эстрогенам.

В контексте МАСБП, где печёночный метаболизм эстрогенов уже нарушен, генетически обусловленная резистентность рецепторов к эстрогенам создаёт «двойной удар» по эстрогенозависимым тканям. Тазовая фасция, вагинальная стенка и периуретральная соединительная ткань, богатые ER $\alpha$ -рецепторами, становятся особенно уязвимыми к атрофическим и дегенеративным изменениям. Параллельно страдает эстрогенопосредованная вазопротекция, о чём свидетельствуют повышенная ТКИМ и сниженная ЭЗВД в группе носительниц СС генотипа.

#### **4.2 CYP19A1 и биосинтез эстрогенов**

Ассоциация генотипа CYP19A1 ТТ с гинекологическими нарушениями и кардиоваскулярным риском при МАСБП биологически обоснована. Данный полиморфизм снижает активность ароматазы — ключевого фермента конверсии андрогенов в эстрогены — что приводит к абсолютному дефициту эстрогенов (Dunning et al., 2004).

При МАСБП жировая инфильтрация печени нарушает экспрессию печёночной ароматазы, а генетический вариант ТТ дополнительно снижает периферическую конверсию. Результирующий глубокий эстрогеновый дефицит одновременно ускоряет деграцию тазовой соединительной ткани (через снижение коллагенового синтеза), подавляет либидо (через центральные и периферические механизмы) и усиливает атерогенез (через потерю эстрогенопосредованной вазодилатации и антиоксидантной защиты).

#### **4.3 Ось МАСБП — эстрогеновый дефицит — тазовая дисфункция — ССЗ**

Наши результаты раскрывают ранее не описанную патофизиологическую ось, связывающую МАСБП, дефицит эстрогеновой сигнализации, тазовую дисфункцию и сердечно-сосудистые заболевания через общие молекулярные механизмы.

Во-первых, МАСБП нарушает метаболизм половых стероидов в печени: повышается синтез ГСПГ (что снижает биодоступность эстрадиола и тестостерона), нарушается гидроксилирование эстрогенов и изменяется баланс активных и неактивных метаболитов. Это подтверждается выявленной нами положительной корреляцией между жёсткостью печени и уровнем ГСПГ ( $r=0,58$ ).

Во-вторых, инсулинорезистентность при МАСБП вносит дополнительный вклад: с одной стороны, гиперинсулинемия стимулирует печёночный синтез ГСПГ, с другой — нарушает инсулин-зависимую продукцию половых стероидов в яичниках и надпочечниках.

В-третьих, хроническое воспаление при МАСБП (повышенные ИЛ-6, вч-СРБ) подавляет экспрессию ER $\alpha$  в тканях-мишенях и активирует матриксные металлопротеиназы, ускоряя деградацию коллагена в тазовых структурах и сосудистой стенке.

#### 4.4 Клинические импликации

Результаты исследования имеют ряд важных клинических следствий.

Во-первых, женщины с МАСБП, предъявляющие жалобы на урогенитальные нарушения или снижение либидо, нуждаются в комплексном обследовании, включающем оценку пролапса (POP-Q), сексуальной функции (FSFI), гормонального статуса и кардиоваскулярного риска. Обратное, пациентки с пролапсом и/или снижением либидо при наличии метаболических факторов риска должны быть обследованы на предмет МАСБП.

Во-вторых, генетическое тестирование полиморфизмов ESR1 и CYP19A1 у пациенток с МАСБП может идентифицировать подгруппу высокого риска, нуждающуюся в усиленном наблюдении и раннем вмешательстве. Разработанная нами интегрированная генетико-метаболическая модель (AUC=0,904) предоставляет инструмент для такой стратификации.

В-третьих, терапевтические стратегии должны учитывать общность патогенеза. Модификация образа жизни (снижение массы тела, физическая активность) может улучшить как печёночные, так и гормональные параметры. Локальная эстрогенотерапия при пролапсе и атрофии должна сочетаться с коррекцией метаболических нарушений. У носительниц рискованных генотипов может быть рассмотрена персонализированная гормональная коррекция с учётом индивидуального кардиоваскулярного профиля.

#### 4.5 Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, поперечный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи. Во-вторых, относительно небольшой размер выборки ограничивает статистическую мощность подгрупповых анализов. В-третьих, отсутствовала биопсия печени как «золотой стандарт» диагностики МАСБП. В-четвёртых, психосоциальные факторы, влияющие на либидо (качество партнёрских отношений, стресс, депрессия), не были полностью учтены. В-пятых, исследование проведено в одной этнической группе, что ограничивает генерализуемость результатов.

#### 4.6 Перспективы дальнейших исследований

Необходимы проспективные лонгитудинальные исследования для уточнения временных взаимоотношений между прогрессированием МАСБП и развитием тазовой дисфункции. Полногеномные ассоциативные исследования могут выявить дополнительные генетические локусы. Интервенционные исследования, оценивающие влияние терапии МАСБП на функцию тазового дна

и сексуальную функцию, представляют высокий клинический интерес. Перспективным является изучение эпигенетических модификаций генов ESR1 и CYP19A1 в тканях тазового дна у пациенток с МАСБП.

## 5. Заключение

Настоящее исследование демонстрирует, что полиморфизмы генов ESR1 rs2234693 и CYP19A1 rs10046 достоверно ассоциированы с развитием вагинального пролапса и снижением либидо у женщин с МАСБП, одновременно способствуя повышению сердечно-сосудистого риска. Хроническое системное воспаление и нарушение метаболизма половых стероидов при МАСБП усиливают фенотипическую экспрессию данных генетических вариантов, создавая синергический патофизиологический механизм, затрагивающий как тазовые структуры, так и сердечно-сосудистую систему. Результаты обосновывают внедрение интегрированных генетико-метаболических протоколов скрининга для одновременной оценки тазовой дисфункции и кардиоваскулярного риска у женщин с МАСБП и подчёркивают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению данных пациенток.

## Список литературы

1. Zohidovich Z. V. et al. Assessment of comparative analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly patients who suffer covid-19 through ultrasound elastometry (via fibroscan) //World Bulletin of Public Health. – 2021. – Т. 5. – С. 64-65.
2. Zokirov V. Z. Chronic liver disease and covid-2019 (literature review and own data) //research journal of trauma and disability studies. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 24-29.
3. Zokirov V. Z. Comparative analysis of the results of laboratory-biochemical analysis in middle-aged and elderly patients with non-alcoholic fatty liver disease after covid-19 //Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. – 2022. – Т. 2. – №. 1.
4. Zokirov V. Z. COVID 19 o'tkazgan va o'tkazmagan jigarning noalkagol yog'xastaligi bilan og'rigan bemorlar klinikasi va laborator tahlillarining solishtirma tahlili //Scientific progress. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 670-675.
5. VohidZoyit o'g'li Z. a comparative assessment of the biochemical analysis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with covid-19 //integration of science, education and practice. Scientific-methodical journal. – 2022. – Т. 3. – №. 4. – С. 176-180.
6. Zokirov V. Z. Assessment Of Comparative Analysis Of The Course Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In Middle-Aged And Elderly Patients Who Suffer Covid-19 Through Ultrasound Elastometry (Via Fibroscan) //International Journal of Formal Education. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 1-5.

7. ZOKIROV V. Z. Jigarning Noalkagol Yog'Xastaligi: Muammolari Zamonaviy Qarashlari //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2022. – С. 11-16.
8. ЗОКИРОВ В. З. жигар ноалкогол ёғ хасталиги бор ўрта ва қари ёшдаги беморларда лаборатор-биокимёвий таҳлиллар covid-19 билан касаллангандан кейинги ўзгаришининг қиёсий тавсифи //журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 3.
9. Zoyit o'g'li Z. V. Surunkali Virusli Gepatit C Bilan Og'rigan Bemorlarda Jigar Fibrozining Klinik Xususiyatlarini Baholash //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2022. – С. 24-28.