



## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР В ДИСБАЛАНСЕ КОЛЛАГЕНА КАК ПРИЧИНА ПЕРВИЧНОЙ И РЕЦИДИВНОЙ ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖ (обзор литературы)

А.А. МУРАДЯН\*, И.Н. НУРИТДИНОВ\*, Д.А. БЛАГОВЕСТНОВ\*\*, Б.Т. ЦУЛЕИСКИРИ\*\*

\*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1с1, г. Москва, 123242, Россия

\*\*ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21, г. Москва, 107045, Россия

**Аннотация.** До последнего времени считалось, что первичными в группе местных причин формирования грыжи являются не столько изменения в мышечно-апоневротических структурах, сколько наличие дефекта или растяжения поперечной фасции. В настоящее время, по современным данным, считается, что грыжа является не просто локальным заболеванием, а следствием генерализованного или, по крайней мере, регионального нарушения структуры соединительной ткани. То есть, помимо «классических» причин, в механизме образования грыж определенную роль играет генерализованная дисплазия соединительной ткани. В статье представлены данные, свидетельствующие о том, что на риск возникновения и рецидива грыжи передней брюшной стенки существенную роль играет качественный дисбаланс коллагена I/III в апоневрозе пациента с грыжевой болезнью, а именно: преобладание в апоневрозе пациентов с грыжевой болезнью менее «прочного» коллагена III типа над более «прочным» коллагеном I типа. Измененное соотношение подтипов коллагена может быть результатом либо модифицированного синтеза, либо несбалансированного распада. Расщепление коллагена регулируется активностью матриксных металлопротеиназ, белков семейства цинк-зависимых эндопептидаз. Метаболизм коллагена у пациентов с грыжевой болезнью, по-видимому, изменяется на трех уровнях: соотношение коллагена I к III снижается (более высокое содержание менее «прочного» коллагена III типа по сравнению с более «прочным» коллагеном I типа), качество коллагена ухудшается (более тонкие коллагеновые волокна еще больше способствуют ослаблению), и усиливается расщепление коллагена I типа (повышенная активность MMP-2 с большим родством к коллагену I типа).

**Ключевые слова:** грыжевая болезнь, коллаген, матриксные металлопротеиназы, дисплазия соединительной ткани.

## GENETIC FACTOR IN COLLAGEN IMBALANCE AS A CAUSE OF PRIMARY AND RECURRENT VENTRAL HERNIA (Literature Review)

A.A. MURADYAN\*, I.N. NURITDINOV\*, D.A. BLAGOVESTNOV\*\*, B.T. TSULEISKIRI\*\*

\*Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1-1  
Barrikadnaya St., Moscow, 123242, Russia

\*\*State Budgetary Healthcare Institution "N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine" of the Moscow City Health Department, 3-21 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 107045, Russia

**Abstract:** Until recently, it was thought that the primary local causes of hernia formation were not so much changes in the muscle-aponeurotic structures but rather the presence of defects or stretching of the transverse fascia. However, current data suggest that hernia is not merely a localized condition but the result of a generalized or, at least, regional structural disorder in connective tissue. Thus, in addition to "classic" causes, generalized connective tissue dysplasia plays a specific role in hernia formation. This article presents data indicating that the qualitative imbalance of collagen types I and III in the aponeurosis of patients with hernia disease significantly affects the risk of hernia development and recurrence in the anterior abdominal wall. Specifically, patients with hernia disease show a predominance of less "durable" type III collagen over the more "durable" type I collagen in aponeurosis. This altered collagen subtype ratio may result from either modified synthesis or imbalanced degradation. Collagen breakdown is regulated by the activity of matrix metalloproteinases (MMPs), a family of zinc-dependent endopeptidases. The collagen metabolism in patients with hernia disease appears to change on three levels: the collagen I to III ratio decreases (with a higher content of the less "durable" type III collagen compared to type I which is more "durable"), the quality of collagen deteriorates (with thinner collagen fibers further contributing to weakening), and type I collagen degradation intensifies (with increased MMP-2 activity, which has a high affinity for type I collagen).

**Keywords:** hernia disease, collagen, matrix metalloproteinases, connective tissue dysplasia.

**Введение.** В настоящее время проблема послеоперационной вентральной грыжи весьма актуальна. Несмотря на совершенствование хирургической техники и использование современного шовного материала, по меньшей мере 10 % лапаротомий осложняются образованием грыж, а в группах риска частота их возникновения достигает 30 % [1]. Согласно данным мировой литературы общеизвестными факторами риска возникновения грыж являются перенесенные оперативные вмешательства, раневая инфекция, возраст, влияние иммуносупрессорной, химиотерапии и кортикостероидной терапии, наследственные заболевания соединительной ткани, курение, ожирение, сахарный диабет, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, запоры, асцит [1-3]. На настоящий момент имеется множество работ, посвященных различным аспектам хирургического лечения этой патологии, но проблема во многом остается недостаточно решенной [4-7]. Недавние молекулярно-биологические исследования предоставляют все больше доказательств изменений соединительной ткани, таких как неполноценное заживление ран с нарушением процесса рубцевания у пациентов с послеоперационной грыжей. Несмотря на это, в настоящее время глубокое понимание патофизиологических механизмов и представление о роли, которую коллагены играют в развитии и рецидиве послеоперационной грыжи, в медицинском сообществе достаточно ограничено [8,9].

**Целью данной работы** являлось изучение и анализ современных публикаций о влиянии генетических факторов на метаболизм и дисбаланс коллагена, как вероятной причины формирования первичной и рецидивной послеоперационной вентральной грыжи

**Материалы и методы исследования.** Нами проанализирована литература, представленная в электронной базе данных *PubMed* и *ELIBRARY.RU*, за период 2001-2024 гг.

**Результаты и их обсуждение.** *Дисплазия соединительной ткани и дисбаланс коллагена I/III типов.* До последнего времени считалось, что первичными в группе местных причин формирования грыжи являются не столько изменения в мышечно-апоневротических структурах, сколько наличие дефекта или растяжения поперечной фасции. В настоящее время, по современным данным, считается, что грыжа является не просто локальным заболеванием, а следствием генерализованного или, по крайней мере, регионарного нарушения структуры соединительной ткани. То есть, помимо «классических» причин, в механизме образования грыж определенную роль играет генерализованная дисплазия соединительной ткани [9, 10]. Дисплазия соединительной ткани представляет собой изменения соединительной ткани, связанные с нарушением синтеза и функции производных коллагеновых и эластических белков. Системность поражения при патологии соединительной ткани во многом связана с всеобъемлющим распространением ее в организме человека [11]. Пациенты с данной патологией имеют врожденное нарушение структуры ткани, что приводит к уменьшению прочности мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки. Также соединительная ткань, является одним из самых важных компонентов, участвующих в репаративных процессах в области послеоперационной раны и способствующих как образованию грыж, так и их рецидивированию. Таким образом, изучение данной проблемы представляется важным и перспективным методом прогнозирования риска возникновения грыж или же рецидивов, который позволит улучшить результаты лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки [4, 6, 8, 12-14].

Известно, что структурным компонентом соединительной ткани являются коллагеновые волокна, и что в геноме человека выделяют до 50-ти генов, кодирующих образование более чем 20-ти типов коллагеновых волокон, различающихся по функциональному значению и положению в тканях. По содержанию генов коллагены принято делить на четыре основных типа: коллаген I (гены *COL1A1*, *COL1A2*) — основной компонент костной ткани, также содержится в хрящах, сухожилиях и рубцах; коллаген II (*COL2A1*) – основной компонент хрящевой ткани; коллаген III (*COL3A1*) образует ретикулярные волокна, формирующие внеклеточный матрикс; коллаген IV (*COL4A1—COL4A6*) формирует базальную пластинку эпителия (табл. 1) [15].

Таблица 1

Распределение коллагенов по содержанию гена [15]

Гены, кодирующие коллаген	Тип коллагена	Функциональное значение и положение в тканях
Гены <i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Коллаген I типа	основной компонент костной ткани, также содержится в хрящах, сухожилиях и рубцах
Ген <i>COL2A1</i>	Коллаген II типа	основной компонент хрящевой ткани
Ген <i>COL3A1</i>	Коллаген III типа	образует ретикулярные волокна, формирующие внеклеточный матрикс
Гены <i>COL4A1—COL4A6</i>	Коллаген IV типа	формирует базальную пластинку эпителия

Наиболее существенное влияние на прочность передней брюшной стенки оказывают коллаген I и III типов, а также изменение их соотношения в структуре ткани, что приводит к возникновению нарушений структурной целостности и механической прочности соединительной ткани [8, 9, 12, 16]. Коллагены типа I и типа III являются 2 центральными формами из 29, которые связаны с заживлением ран и развитием грыж. Первоначально фибробласт создает проколлаген, длинную молекулу с тройной спиралью, охватывающую 2 аминокислоты, то есть лизин и пролин. В присутствии кислорода, *Cu* и *Fe*+2 гидроксирование сменяется превращением в гидроксипролин и гидроксизин, которые затем экспортируются в виде внеклеточного тропоколлагена. Прочные связи растут между аналогичными нитями тропоколлагена и создают коллагеновые фибриллы и волокна через края раны. Коллаген типа I играет центральную роль в прогрессирующей более прочной ране, тогда как коллаген типа III является неполимерным и растворимым и действует на начальных этапах заживления раны [17]. Соотношение типа I/III зависит от плотности нити коллагена и ширины фибриллы. Снижение типа I или повышение типа III было связано с грыжами, курением и наследственными факторами [18].

Коллаген III типа с тонким диаметром фибрилл отвечает за растяжимость тканей и рассматривается в качестве временной матрицы в процессе ремоделирования тканей. В ходе заживления раны избыточное накопление тонкого коллагена III типа способствует преобразованию последнего в более толстый высоко поперечно-связанный коллаген I типа. Высокое содержание коллагена III типа отмечается также в грануляционной ткани и келоидном рубце (последний характеризуется незрелостью клеточных элементов, развивается при различных хронических воспалительных процессах, сопровождающихся активацией фибробластов). Фибриллы, состоящие из коллагена III типа, существенно тоньше фибрилл, формируемых из истинного коллагена I типа. Повышенное содержание коллагена III типа ведёт к снижению прочности соединительной ткани [19]. Таким образом, апоневроз и кожа пациентов без грыжевой болезни представлены преимущественно волокнами из коллагена I типа в отличие от апоневроза и кожи пациентов с наличием грыжевой болезни, где преобладают волокна из коллагена III типа. Волокна имеют извилистый ход, преимущественно продольное направление в обеих группах, в то время как в коже они располагаются относительно друг друга под углом около 90°. Коллагеновые волокна в апоневрозе с грыжевой болезнью обладают более пористой и «разволокнутой» структурой, что обуславливает слабость передней брюшной стенки и способствует развитию грыж передней брюшной стенки [12, 16].

Измененный состав коллагена оказывает глубокое влияние на эластичность тканей и устойчивость к растягивающим нагрузкам. Такие изменения представляют собой фенотипическое проявление (рецидивирующей) грыжевой болезни. По данным ряда исследований у этих пациентов было определено увеличение коллагена III типа пропорционально коллагену I типа [14, 20, 21]. Предполагается, что при послеоперационной грыже нарушенный метаболизм коллагена нарушает процесс заживления ран, что приводит к грыжевой болезни или ее рецидиву [22]. Коллаген III типа более эластичен, чем коллаген I типа, что позволяет предположить, что относительный состав типов коллагена определяет эластические свойства ткани [23]. Как следствие, различные смеси этих типов коллагена определяют различия в механических свойствах ткани [24].

**Роль матричных металлопротеиназ (MMP) и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (TIMP) в метаболизме коллагена I и III типов.** Измененное соотношение подтипов коллагена может быть результатом либо модифицированного синтеза, либо несбалансированного распада. Расщепление регулируется активностью матричных металлопротеиназ, белков семейства цинк-зависимых эндопептидаз. В частности, изменения в экспрессии белков *MMP-1* и *MMP-13* ответственны за изменение соотношения коллагена типа I и типа III на уровне белка [25-27].

Исследований, анализирующих взаимоотношения между генотипом и качественным дисбалансом коллагена в мировой литературе минимальное количество. Так в России Бартом И.И. с соавторами в 2013 году получены результаты анализа взаимосвязей между соотношением коллагенов I и III типов в апоневрозе и полиморфизмом генов *MMP-3* и *MMP-9* у больных с вентральными грыжами. Было выявлено снижение соотношения I/III типов коллагена у больных с вентральными грыжами в сравнении с контрольной группой, что может быть обусловлено либо снижением количества коллагена I типа, либо повышением количества коллагена III типа. Были выявлены достоверные различия между частотой аллелей и генотипов по полиморфизму *MMP3* 1171 5A/6A между выборками. Вероятно, мутантный аллель 6A полиморфизма –1171 5A->6A гена *MMP3* оказывает избыточное влияние на разрушение I типа коллагена, или же снижена его деградирующая способность к коллагенам III типа, что приводит к увеличению количества последних в апоневрозах у больных с вентральными грыжами, что в свою очередь приводит к снижению прочности апоневроза и является риском развития вентральной грыжи [28].

Существует еще одно исследование, подтверждающее то, что возможной причиной слабости соединительной ткани является повышенная активность ферментов, участвующих в деградации коллагена и осуществляемой *матричными металлопротеиназами (MMP)*. Так, повышенная экспрессия изофер-

мента *MMP-2* выявлена у пациентов с прямой грыжей, а экспрессия *MMP-13* была повышена у пациентов с рецидивной грыжей. Установлено также, что уровень ингибитора *MMP-2* значительно снижен у пациентов с прямой грыжей по сравнению с больными кривошей и здоровыми лицами контрольной группы [29, 30].

В небольшом исследовании 2007 года по оценке состава коллагена первичной ткани в коже пациентов с рецидивной послеоперационной грыжей авторы пришли к заключению, что снижение соотношения коллагена I/III в коже пациентов с рецидивирующими грыжами, свидетельствует о наличии основного дефекта состава коллагена. Такой первичный дефект коллагена, в дополнение к аномальному рубцеванию, вероятно, играет существенную роль в патогенезе рецидивов послеоперационных грыж [31].

В исследовании 2015 года, по оценке изменения качественного состава коллагена у пациентов с паховой и послеоперационной грыжами были включены пациенты с 3 различными типами грыж: первичная односторонняя паховая грыжа ( $n = 17$ ), множественные грыжи, определяемые как  $\geq 3$  грыж ( $n = 21$ ), и послеоперационная грыжа ( $n = 25$ ). Пациенты без грыж, которым была назначена плановая операция по поводу камней в желчном пузыре ( $n = 18$ ), служили контролем. Перед операцией забирали цельную венозную кровь. Биомаркеры синтеза интерстициального матрикса (*PINP*, *Pro-C3*, *P5CP*) и базальной мембраны (*P4NP*), а также соответствующей деградации (*C1M*, *C3M*, *C5M* и *C4M*) измеряли в сыворотке с помощью проверенных твердофазных конкурентных анализов. Авторы получили следующие результаты: у пациентов с паховой грыжей оборот коллагенов интерстициального матрикса типа III ( $P < 0,042$ ) и V ( $P < 0,001$ ) был снижен по сравнению с контрольной группой, в то время как оборот коллагена базальной мембраны типа IV был повышен ( $P < 0,001$ ). У пациентов с послеоперационной грыжей оборот коллагена V типа был снижен ( $P = 0,048$ ), а оборот коллагена IV типа увеличился по сравнению с контрольной группой без грыжи ( $P < 0,001$ ). В заключение авторы пришли к следующему выводу, что у пациентов с грыжами выявлены системные изменения метаболизма коллагена. Профиль серологического обмена коллагенов типа IV может предсказать наличие паховой и послеоперационной грыжи. Регуляция оборота коллагена IV типа может иметь решающее значение для развития грыжи [32].

В обзорной статье 2015 года авторы пришли к выводу, что измененный метаболизм коллагена, по-видимому, способствует образованию и рецидиву послеоперационной грыжи. Метаболизм коллагена у пациентов с послеоперационной грыжей, по-видимому, изменяется на трех уровнях: соотношение коллагена I к III снижается (более высокое содержание более слабого коллагена III типа по сравнению с более сильным коллагеном I типа), качество коллагена ухудшается (более тонкие коллагеновые волокна еще больше способствуют ослаблению), расщепление коллагена усиливается (повышенная активность *MMP-2* с большим сродством к коллагену I типа). В целом, исследования сходятся во мнении, что иммуногистохимическая оценка соотношения коллагена I к III в биоптатах кожи или фасции является полезным маркером нарушения коллагена, метаболизм, который приводит к высокому риску развития послеоперационных грыж. Тот факт, что низкое соотношение коллагена I к III может быть обнаружено с помощью иммуногистоокрашивания или анализа мРНК на разных уровнях в коже без рубцов, а не только локально в области дефекта, предполагает более серьезную, системную дисфункцию коллагена у пациентов с рецидивирующими послеоперационными грыжами. Также в обзоре авторы отмечают очевидное превосходство использования «ретромускулярной» установки сетчатого протеза, над прочими методиками. Помимо прочего авторы задаются вопросом: «должна ли пластика сетчатым имплантом быть терапией первого выбора в принципе после первичных лапаротомий у пациентов с подтвержденным нарушением метаболизма коллагена». Необходимо проведение большего количества исследований по изучению влияния измененного метаболизма коллагена на риск возникновения как первичных, так и рецидивных грыж, для ответа на данный вопрос [33].

Нарушенная экспрессия коллагена I и III типов у пациентов с грыжами отражает изменения в сложной системе регуляции данного белка. Расширение современных знаний о регуляции коллагена может дать ключ к разработке конкретных «терапевтических или профилактических» вмешательств, направленных на изменение качественной и количественной структуры коллагена, и привести к этиологическому лечению грыжевой болезни.

На сегодняшний день известно 17 генов участвующих в метаболизме коллагена [34]. Число мутаций, определенных в этих генах, растет и может быть причиной многочисленных генетических заболеваний. Так, Kuivaniemi H. и др. обобщили данные о 278 различных мутациях, обнаруженных на сегодняшний день в генах коллагенов типов I–III, IX–XI. Большинство мутаций представляют собой одноосновные изменения, которые изменяют кодон критической аминокислоты или приводят к аномальному сплайсингу РНК. Эти мутации приводят к аномальным аминокислотным заменам третичной спирали коллагена и синтезу дефектного белка коллагена. Широкий спектр заболеваний, включая синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, системный склероз и семейную артериальную аневризму, вызван мутациями, ряд из которых коррелируют с грыжевой болезнью [35, 36].

Ряд авторов в исследованиях определили ключевые области для регуляции транскрипции интерстициальных коллагенов I и III типов. Эти регуляторные элементы действуют, усиливая или подавляя

транскрипцию генов. Мутации в регуляторных элементах могут препятствовать связыванию факторов транскрипции или усиливать их связывающую способность. Такие генетические варианты в промоторе генов коллагена I типа были описаны как влияющие на синтез коллагена при остеопорозе [37]. По аналогии, аберрации в последовательностях промоторов коллагена могут иметь отношение к грыжевой болезни. Измененная экспрессия гена коллагена у пациентов с грыжей поддерживает нарушение транскрипции [38]. Для выявления таких полиморфизмов требуются масштабные генетические исследования и более глубокое понимание процесса регуляции транскрипции, поскольку полиморфизмы генов в промоторных последовательностях могут изменять связывание факторов транскрипции с последующими изменениями в транскрипции генов.

В исследовании по оценке роли генов коллагена I/III и *MMP-1/-13* при первичной паховой грыже авторы проанализировали мРНК проколлагена I и III типов, а также мРНК *MMP-1* и *MMP-13* в культивируемых фибробластах кожи пациентов с первичной паховой грыжей и пациентов без грыжи (контрольная группа) с помощью *полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR)*. Результаты показали, что соотношение мРНК проколлагена типа I и типа III было снижено у пациентов с первичной грыжей, демонстрируя значительные различия по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,01$ ). Это снижение было в основном связано с увеличением мРНК проколлагена III типа. Кроме того, анализ *RT-PCR* показал, что экспрессия мРНК *MMP-1* у пациентов с первичной грыжей эквивалентна таковой в контроле ( $p > 0,05$ ). Кроме того, мРНК *MMP-13* не экспрессируется ни у пациентов с первичной грыжей, ни у контрольной группы. Авторы пришли к выводу, что аномальные изменения мРНК коллагена типа I и типа III способствуют развитию первичной паховой грыжи, тогда как экспрессия мРНК *MMP-1* и *MMP-13*, по-видимому, не участвует в развитии первичной паховой грыжи. Таким образом, знания о транскрипционной регуляции коллагена у пациентов с первичной паховой грыжей могут помочь понять патогенез первичной паховой грыжи и предполагают новые терапевтические стратегии для этого заболевания [39].

Качественный дисбаланс коллагена может быть вызван либо измененным (неадекватным) синтезом, либо чрезмерным разрушением. Разрушение коллагена контролируется действием ММП (матричных металлопротеиназ). *MMP1* и *MMP13* являются основными ферментами матрикса, расщепляющими фибриллярные коллагены типов I, II и III. Было показано, что они несут патологическую функцию при непропорциональном распаде определенных компонентов соединительной ткани, остеоартрите, атеросклерозе, распространении опухолевых клеток и метастазировании [40]. В частности, изменения в экспрессии белков *MMP1* и *MMP13* были связаны с различными пропорциями коллагена типа I и III [39]. *Smigielski* и др. указали на повышенный уровень *MMP2* в сыворотке при послеоперационных грыжах [41]. Джейн и др. также провели исследование, включавшее 30 пациентов и 30 человек из контрольной группы, и результаты были сопоставимы с результатами исследования *Smigielski et al* [42]. *Smigielski* с соавторами затем в другом исследовании оценили уровни *MMP2* и *TIMP2* (тканевые ингибиторы металлопротеиназы-2) у пациентов с рецидивирующей грыжей. Они обнаружили, что оба фактора были повышены у пациентов с грыжей по сравнению с контрольной группой [43]. *Antoniou* с соавторами исследовали экспрессию *MMP2*, *MMP9* и *TIMP1* и *TIMP2* в тканях 91 пациента с паховой грыжей и 35 контрольных пациентов. Экспрессия *MMP2* и *MMP9* была увеличена, в то время как *TIMP1* и *TIMP2* были снижены в группе пациентов с паховой грыжей по сравнению с контрольной группой [44]. Беллон и др. оценили относительную экспрессию как *MMP2*, так и *TIMP2* в биоптатах кожи пациентов с паховой грыжей и контрольных групп. Выявлено, что экспрессия *MMP2* была очень высокой в группах пациентов с паховой грыжей, тогда как *TIMP2* была очень высокой в контрольных группах. Результаты показали, что паховая грыжа может быть обусловлена врожденной дисплазией соединительной ткани [45]. Паховый канал содержит ткань, образованную коллагеном, эластическими волокнами, включающими эластин и микрофибриллы, и гликозаминогликанами ЕСМ. Генетические дефекты каждой из этих основных составляющих структуры здоровой соединительной ткани могут вызывать повышенную частоту возникновения паховых грыж [46]. Развитие паховой грыжи может быть вызвано измененной транскрипционной активностью промотора *SIRT1*, *DSV* промоторов *GATA6* и *TBX2*, а также делеционными вариантами промотора *TBX3* [47, 48]. Относительные различия экспрессии мРНК в генах *MMP2*, *TIMP2* и *STAT3* также участвуют в прогрессировании заболевания [43, 49].

В эпоху персонализированной медицины кардинальным образом меняются закоренелые взгляды на различные, всем известные патологии. Так в настоящее время грыжевую болезнь рассматривают как следствие системной дисплазии соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани обнаруживается у пациентов с различными генетическими мутациями, проявляется в снижении прочности соединительной ткани организма. В данном обзоре представлены современные данные о роли влияния дисплазии соединительной ткани на риск возникновения первичной грыжи и рецидивной грыжи передней брюшной стенки. Всем известные и широко обсуждаемые факторы риска развития грыж передней брюшной стенки, такие как мужской пол, пожилой возраст, низкий индекс массы тела, курение и прочие в настоящее время подвергаются сомнению, ввиду появления современных представлений о роли влияния генетических факторов на метаболизм основного белка соединительной ткани – коллагена. Коллагены представ-

ляют собой семейство, состоящее из более чем 20 различных белков внеклеточного матрикса. Существует 2 наиболее важных коллагена, участвующих в обеспечении структурной опоры тканей – коллаген I типа и коллаген III типа. В возникновении и рецидиве грыж передней брюшной стенки существенную роль играет качественный дисбаланс коллагена, проявляющийся в снижении соотношения коллагена I/III типов. Распад коллагена осуществляется семейством  $Zn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ -зависимых эндопептидаз, которые принадлежат к большому семейству металлопротеиназ, гидролизующих компоненты внеклеточного матрикса. Повышенная активность MMP-2 усиливает распад коллагена I типа, который играет существенную роль в поддержании прочности апоневроза передней брюшной стенки и формирующегося послеоперационного рубца. Помимо матриксных металлопротеиназ (MMP) в ремоделировании внеклеточного матрикса играют существенную роль тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP). Таким образом снижение активности TIMP-1 и TIMP-2 также приводит к чрезмерному распаду коллагена I типа, что неблагоприятным образом сказывается на прочности соединительной ткани апоневроза передней брюшной стенки.

**Заключение.** В настоящее время вопросы персонализированного подхода к лечению пациентов с хирургической патологией слабо разработаны в научном сообществе. Так в отношении пациентов с послеоперационными вентральными грыжами имеются единичные работы, как за рубежом, так и в меньшей степени в России, изучающие морфологическое состояние мышечно-соединительнотканного каркаса передней брюшной стенки на течение и прогноз грыжевой болезни. Имеются работы, свидетельствующие о наличии качественного дисбаланса состава коллагена в апоневрозе передней брюшной стенки у пациентов с послеоперационной вентральной грыжей. Вместе с тем, изучение генетических маркеров, предполагаемо связанных с развитием грыж по результатам GWAS-исследований, позволит определить группу риска по возникновению послеоперационной вентральной грыжи у пациентов, которым предполагается выполнение лапаротомии и соответственно предотвратить, либо минимизировать возникновение данной патологии у каждого конкретного пациента путем использования превентивных протезирующих методик пластики лапаротомной раны. На сегодня не проведено комплексных исследований, изучающих генетические маркеры, связанные с развитием грыж с учетом патоморфологических данных строения передней брюшной стенки. Проведение такого исследования позволит установить важные корреляции между генетическими особенностями, изменениями в тканях передней брюшной стенки и риском возникновения послеоперационных грыж. Проведение крупных междисциплинарных исследований, с участием хирургов, генетиков, патоморфологов, нацеленных на изучение роли влияния генетических факторов на регуляцию синтеза и распада коллагена у пациентов с грыжевой болезнью может оказать существенную роль в поиске новых персонализированных методов профилактики риска возникновения как первичной, так и рецидивной грыжи передней брюшной стенки.

### Литература

1. Ермолов А.С., Коршвили В.Т., Благовестнов Д.А., Ярцев П.А., Шляховский И.А. Послеоперационные грыжи живота: распространенность и этиопатогенез. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. №5. Р. 76-82.
2. Белоконев В.И., Федорина Т.А., Нагапетян С.В. Послеоперационная вентральная грыжа в эксперименте. // Герниология. 2004. №2. С. 25-32.
3. Егиев В.Н. Современное состояние и перспективы герниологии. // Герниология. 2006. №2(10). С. 5-11.
4. Ермолов А.С., Коршвили В.Т., Благовестнов Д.А. Послеоперационные вентральные грыжи - нерешенные вопросы хирургической тактики. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. №10. С. 81-86
5. Казакова В.В., Ярцев П.А., Благовестнов Д.А., Персонализированный подход в лечении пациентов со срединными грыжами живота. // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 42–46.
6. Благовестнов Д.А., Упырев А.В., Срукова А.Х. Роль и место протезирующих методов пластики передней брюшной стенки в хирургии первичных срединных грыж.// Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 1(18). С. 153–155
7. Тимошин, А. Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки Москва : ООО "Триада", 2003.
8. Абалян А. К., Айдемиров А. Н., Вафин А. З. Особенности соотношения коллагенов в апоневрозе передней брюшной стенки у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами и признаками дисплазии соединительной ткани. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 11 (2-2). С. 348–351
9. Кравцов Ю. А., Пахолук Ю. П., Михайлюк Е. В. Роль дисплазии соединительной ткани в рецидивировании грыж передней брюшной стенки.// Современные проблемы науки и образования. 2020. № (1). С.101–120

10. Федосеев А.В., Пуяшов Д.С., Муравьев С.Ю. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни. // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2008. №16(2). С. 63–66.
11. Несгеренко З.В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века. // Боль. Суставы. Позвоночник. 2012. №1(5). С. 17–23.
12. Лазаренко В. А., Иванов И. С., Цуканов А. В. Архитектоника коллагеновых волокон в коже и апоневрозе у больных с вентральными грыжами и без грыжевой болезни. // Человек и его здоровье. 2014. №2. С. 41–45.
13. Henriksen N.A., Yadete D.H., Sorensen L.T., Agren M.S., Jorgensen L.N. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. // Br J Surg. 2011. №98(2). С. 210-9. doi: 10.1002/bjs.7339.
14. Junge K., Klinge U., Rosch R, Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses.// Langenbecks Arch Surg. 2004. № 389(1). С. 17-22. doi: 10.1007/s00423-003-0429-8.
15. Чайкин Д. А., Черданцев Д. В. Новые данные о патогенезе паховых грыж (обзор литературы). Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. №3.
16. Иванов И. С., Лазаренко В. А., Иванов С. В. Соотношение коллагена I и III типов в коже и апоневрозе у пациентов с вентральными грыжами. // Новости хирургии. 2013. №21(3). С.33–36
17. Xue M., Jackson C.J.. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. // Adv Wound Care (New Rochelle). 2015. №4(3). P. 119-136. doi: 10.1089/wound.2013.0485.
18. Friedman D.W., Boyd C.D., Norton P., Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. // Ann Surg. 1993. №218(6). С.754-760. doi: 10.1097/00000658-199312000-00009.
19. Богдан В.Г., Криворот С.Г., Владимирская Т.Э., Влияние мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани на синтез коллагена при различных способах пластики моделированной послеоперационной грыжи.// Новости хирургии. 2013. № 21(2). P.21–28.
20. Klinge U., Si Z.Y., Zheng H. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia.// European Surgical Research. 2000. №32(1). С. 43-48. doi: 10.1159/000008740.
21. Taniguchi S., Ueda K., Inoue T., Impact of collagen subtype proportions in peritoneal tissues on inguinal hernia formation in adults and infants. //Pediatric Surgery International. 2006. №22(7). P. 600-604. doi: 10.1007/s00383-006-1701-0.
22. Hunt T.K., Goodson W.H. Wound healing. // British Journal of Surgery. 1988. №75. P. 188–189. doi: 10.1002/bjs.1800750240.
23. Silver F.H., Christiansen D.L., Snowhill P.B. Role of storage on changes in the mechanical properties of tendon and self-assembled collagen fibers // Connect Tissue Res. 2000. №41(2). P. 155-64. doi: 10.3109/03008200009067667.
24. Linsenmayer T.F., Fitch J.M., Birk D.E. Heterotypic collagen fibrils and stabilizing collagens. Controlling elements in corneal morphogenesis? // Ann N Y Acad Sci. 1990. №580. С. 143-60. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb17926.x.
25. Адамян Л.В., Манукян Л.М., Логинова О.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза (обзор литературы). // Проблемы репродукции. 2020. №26(2). С. 95–103.
26. Vaalamo M., Mattila L., Johansson N., Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. // Journal of Investigative Dermatology. 1997. №109(1). P. 96–101.
27. Ayuk S.M., Abrahamse H., Houreld N.N. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. // J Diabetes Res. 2016. №2016. P. 2897656. doi: 10.1155/2016/2897656.
28. Барт И.И., Иванов И.С., Лазаренко В.А. Особенности ассоциации соотношения коллагенов в апоневрозе передней брюшной стенки и полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ.// Фундаментальные исследования. 2013. №2-1. С. 28–34.
29. Aren A, Gökçe A.H., Gökçe F.S., Dursun N. Roles of matrix metalloproteinases in the etiology of inguinal hernia. // Hernia. 2011. №15(6). P. 667-71. doi: 10.1007/s10029-011-0846-5.
30. Кубышкин В.А., Галлямов Э.А., Агапов М.А. Значение особенностей структуры и метаболизма внеклеточного матрикса в патогенезе грыж брюшной стенки. обзор литературы. // Хирургическая практика. 2020. №(1). P. 24-32.
31. White B., Osier C., Gletsu N. Abnormal primary tissue collagen composition in the skin of recurrent incisional hernia patients. // The American Surgeon. 2007. №73(12). P. 1254-1258. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.006.
32. Henriksen N.A., Mortensen J.H., Sorensen L.T. The collagen turnover profile is altered in patients with inguinal and incisional hernia. // Surgery. 2015. №157(2). P. 312-21. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.006.

33. Radu P., Brătucu M., Garofil D., et al. The Role of Collagen Metabolism in the Formation and Relapse of Incisional Hernia. // *Chirurgia (Bucur)*. 2015. №110(3). P. 224–230.
34. Ninomiya Y., Olsen B.R. Synthesis and characterization of cDNA encoding a cartilage-specific short collagen. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984. №81(10). P. 3014–3018. doi: 10.1073/pnas.81.10.3014.
35. Kuivaniemi H., Tromp G., Prockop D.J. Mutations in Wbrillar collagens (types I, II, III, and XI), Wbril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. // *Hum Mutat* 1997. №9. P. 300–315. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9
36. Lehnert B., Wadouch F. High coincidence of inguinal hernias and abdominal aortic aneurysms.// *Annals of Vascular Surgery*. 1992. №6(2). P. 134-137. doi: 10.1007/BF02042733.
37. Yamada Y., Ando F., Niino N. Association of a T polymorphism of the collagen Ialpha1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. // *Hum Biol*. 2005. №77. P. 27–36.
38. Si Z., Bhardwaj R., Rosch R. Impaired balance of Fig. 3 Pathophysiological triangle of collagen regulation type I and type III procollagen mRNA in cultured Wbroblasts of patients with incisional hernia. // *Surgery*. 2002. №131. P. 324–331.
39. Rosch R., Klinge U., Si Z. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? // *BMC Med Genet*. 2002. №3. P. 2. doi: 10.1186/1471-2350-3-2.
40. Woessner J.F. Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. // *Faseb J*. 1991. №5(8). P. 2145-2154.
41. Smigielski J., Kołomecki K., Ziemniak P. Degradation of collagen by metalloproteinase 2 in patients with abdominal hernias. // *Eur Surg Res*. 2009. №42(2). P. 118-21. doi: 10.1159/000187643.
42. Jain V., Srivastava R., Jha S. Study of matrix metalloproteinase-2 in inguinal hernia.// *J Clin Med Res*. 2009. №1(5). P. 285-289. doi: 10.4021/jocmr2009.12.1281.
43. Smigielski J., Brocki M., Kuzdak K., et al. Serum MMP 2 and TIMP 2 in patients with inguinal hernias. // *Eur J Clin Invest*. 2011. №41(6). P. 584–588. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02445.x.
44. Antoniou G.A., Tentes I.K., Antoniou S.A., et al. Matrix metalloproteinase imbalance in inguinal hernia formation. // *J Invest Surg*. 2011. №24(4). P. 145-150. doi: 10.3109/08941939.2011.558610.
45. Bellón J.M., Bajo A., Ga-Honduvilla N. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. // *Ann Surg*. 2001. №233(2). P. 287-291. doi: 10.1097/0000658-200102000-00020.
46. Barnett C., Langer J.C., Hinek A. Looking past the lump: genetic aspects of inguinal hernia in children. // *J Pediatr Surg*. 2009. №44(7). P. 1423-1431. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.12.022.
47. Qiao Y., Zhang Z., Huang W. Two functional sequence variants of the GATA6 gene promoter in patients with indirect inguinal hernia. // *Gene*. 2014. №547(1). P. 86-90. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.030.
48. Jorgenson E., Makki N., Shen L. A genome-wide association study identifies four novel susceptibility loci underlying inguinal hernia // *Nat Commun*. 2015. №6. P. 10130. doi: 10.1038/ncomms10130.
49. Colomiere M., Ward A.C., Riley C. Cross talk of signals between EGFR and IL-6R through JAK2/STAT3 mediate epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinomas. // *Br J Cancer*. 2009. №100(1). P. 134-144. doi: 10.1038/sj.bjc.6604794

## References

1. Ermolov AS, Koroshvili VT, Blagovestnov DA, Yartsev PA, Shlyakhovskiy IA. Posleoperacionnye gryzhi zhivota: rasprostranennost' i etiopatogenez [Postoperative abdominal hernia: a modern view on incidence and etiopathogenesis.] *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(5):76-82. Russian.
2. Belokonev VI, Fedorina TA, Nagapetyan SV. Posleoperacionnaya ventral'naya gryzha v eksperimente [Postoperative ventral hernia in experiment]. *Herniology*. 2004;2:25-32. Russian
3. Egiev VN. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy gerniologii [Current state and prospects of herniology]. *Herniology*. 2006;2(10):5-11. Russian.
4. Ermolov AS, Koroshvili VT, Blagovestnov DA. Posleoperacionnye ventral'nye gryzhi - nereshennye voprosy hirurgicheskoy taktiki [Postoperative ventral hernia - unsolved issues of surgical tactics]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(10):81-86. Russian. DOI: 10.17116/hirurg-ia201810181
5. Kazakova VV, Yartsev PA, Blagovestnov DA, Kirsanov II, Dreyer M. Personalizirovannyj podhod v lechenii pacientov so sredinnyimi gryzhami zhivota [Personalized approach to the treatment of patients with mid-line abdominal hernias]. *Bulletin of new medical technologies*. 2022;(3): 42–46. Russian. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3- 42-46. EDN BPYSTS.
6. Blagovestnov DA, Upyrev AV, Srukova AKh. Rol' i mesto proteziruyuschih metodov plastiki perednej bryushnoj stenki v hirurgii pervichnyh sredinnyh gryzh. [The role and place of prosthetic methods of plastic surgery of the anterior abdominal wall in surgery of primary median hernias]. *Bulletin of new medical technologies* 2011; 1(18): 153–155. Russian.
7. Timoshin A D. Hirurgicheskoe lechenie pahovyh i posleoperacionnyh gryzh bryushnoj stenki [Surgical treatment of inguinal and postoperative hernias of the abdominal wall] Moscow: OOO "Triada", 2003 Russian
8. Abalyan A K, Aydemirov A N, Vafin A Z. Osobennosti sootnosheniya kollagenov v aponevroze



perednej bryushnoj stenki u pacientov s posleoperacionnymi ventral'nymi gryzhami i priznakami displazii soedinitel'noj tkani. [Especially the ratio of collagen in the aponeurosis of the anterior abdominal wall in patients with postoperative ventral hernia and signs of connective tissue dysplasia]. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(2-2):348–351. Russian. doi: 10.14300/mnnc.2016.11074

9. Kravtsov YA, Pakholyuk YP, Mikhailyuk EV. Rol' displazii soedinitel'noj tkani v recidivirovanii gryzh perednej bryushnoj stenki. [The role of connective tissue dysplasia in the recurrence of hernias of the anterior abdominal wall]. *Modern problems of science and education*. 2020;1. Russian.

10. Fedoseyev AV, Puyashov DS, Muravyov SY. Rol' displazii soedinitel'noj tkani v etiopatogeneze gryzhevoj bolezni [Role of dysplasia of connective tissue in etiopathogenesis of herniadisease]. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2008;16(2):63–66. Russian.

11. Nesterenko ZV. Displaziya soedinitel'noi tkani – mediko-sotsial'nii fenomen XXI veka. [Connective tissue dysplasia – a medical and social phenomenon of the 21st century]. *Bol'. Sustavi. Pozvonochnik*. 2012;1(5):17–23. Russian.

12. Lazarenko VA, Ivanov IS, Tsukanov AV. Arhitektonika kollagenovykh volokon v kozhe i aponevroze u bol'nykh s ventral'nymi gryzhami i bez gryzhevoj bolezni [Architectonics of collagen fibers in the skin and aponeurosis in patients with and without ventral hernias]. *Humans and their Health*. 2014;2:41–45. Russian.

13. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-9. doi: 10.1002/bjs.7339.

14. Junge K, Klinge U, Rosch R. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Feb;389(1):17-22. doi: 10.1007/s00423-003-0429-8.

15. Chaykin DA, Cherdantsev DV. Novye dannye o patogeneze pahovykh gryzh (obzor literatury). [New data on pathogenesis of inguinal hernias (literature review)]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;(3). Russian.

16. Ivanov IS, Lazarenko VA, Ivanov SV. Sootnoshenie kollagena I i III tipov v kozhe i aponevroze u pacientov s ventral'nymi gryzhami. [Correlation of collagen type I and III in the skin and aponeurosis in patients with ventral hernias]. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(3):33–36. Russian.

17. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(3):119-136. doi: 10.1089/wound.2013.0485.

18. Friedman DW, Boyd CD, Norton P. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias. *Ann Surg*. 1993;218(6):754-760. doi: 10.1097/0000658-199312000-00009.

19. Bogdan VG, Kryvorot SG, Vladimirskaia TE. Vliyanie mezenhimal'nykh stvolovykh kletok iz zhirovoj tkani na sintez kollagena pri razlichnykh sposobakh plastiki modelirovannoj posleoperacionnoj gryzhi. [The influence of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on collagen synthesis at different ways of plasty of simulated incisional hernia]. *Novosti Khirurgii*. 2013; 21(2):21–28. Russian.

20. Klinge U, Si ZY, Zheng H. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *European Surgical Research*. 2000;32(1):43-48. doi: 10.1159/00008740.

21. Taniguchi S, Ueda K, Inoue T. Impact of collagen subtype proportions in peritoneal tissues on inguinal hernia formation in adults and infants. *Pediatric Surgery International*. 2006;22(7):600-604. doi: 10.1007/s00383-006-1701-0.

22. Hunt TK, Goodson WH. Wound healing. *British Journal of Surgery*. 1988;75:188–189. doi: 10.1002/bjs.1800750240.

23. Silver FH, Christiansen DL, Snowhill PB, et al. Role of storage on changes in the mechanical properties of tendon and self-assembled collagen fibers. *Connect Tissue Res*. 2000;41(2):155-64. doi: 10.3109/03008200009067667.

24. Linsenmayer TF, Fitch JM, Birk DE. Heterotypic collagen fibrils and stabilizing collagens. Controlling elements in corneal morphogenesis? *Ann N Y Acad Sci*. 1990;580:143-60. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb17926.x.

25. Adamyanyan LV, Manukyan LM, Loginova O.N. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v patogeneze endometrioza (obzor literatury) [The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis (literature review)]. *Problems of Reproduction*. 2020;26(2):95–103. Russian. doi:10.17116/repro20202602195.

26. Vaalamo M, Mattila L, Johansson N. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 1997;109(1):96–101.

27. Ayuk SM, Abrahamse H, Houreld NN. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2897656. doi: 10.1155/2016/2897656.

28. Bart II, Ivanov IS, Lazarenko V. Osobennosti associacii sootnosheniya kollagenov v aponevroze perednej bryushnoj stenki i polimorfizma genov matriksnykh metalloproteinaz [Features of the association of genes in relation aponeurosis of the anterior abdominal wall and the gene polymorphism of matrix metalloproteinases]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 2-1:28–34 Russian.

29. Aren A, Gökçe AH, Gökçe FS, Dursun N. Roles of matrix metalloproteinases in the etiology of inguinal hernia. *Hernia*. 2011 Dec;15(6):667-71. doi: 10.1007/s10029-011-0846-5.

30. Kubyshevskiy VA, Galliamov EA, Agapov MA. Znachenie osobennostej struktury i metabolizma vnekletochnogo matriksa v patogeneze gryzh bryushnoj stenki. obzor literatury [significance of the structure and metabolism of the extracellular matrix in the pathogenesis of abdominal hernias. review]. *Surgical practice (Russia)*. 2020;(1):24-32. Russian.

31. White B, Osier C, Gletsu N. Abnormal primary tissue collagen composition in the skin of recurrent

- incisional hernia patients. *The American Surgeon*. 2007;73(12):1254-1258. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.006.
32. Henriksen NA, Mortensen JH, Sorensen LT, et al. The collagen turnover profile is altered in patients with inguinal and incisional hernia. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):312-21. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.006.
33. Radu P, Brătuțu M, Garofil D. The Role of Collagen Metabolism in the Formation and Relapse of Incisional Hernia. *Chirurgia (Bucur)*. 2015;110(3):224–230.
34. Ninomiya Y, Olsen BR. Synthesis and characterization of cDNA encoding a cartilage-specific short collagen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(10):3014–3018. doi: 10.1073/pnas.81.10.3014.
35. Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ. Mutations in Wbrillar collagens (types I, II, III, and XI), Wbril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. *Hum Mutat* 1997;9:300–315. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:4<300::AID-HUMU2>3.0.CO;2-9.
36. Lehnert B, Wadouch F. High coincidence of inguinal hernias and abdominal aortic aneurysms. *Annals of Vascular Surgery*. 1992;6(2):134-137. doi: 10.1007/BF02042733.
37. Yamada Y, Ando F, Niino N. Association of a -1997G->T polymorphism of the collagen Ialpha1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol*. 2005;77:27–36.
38. Si Z, Bhardwaj R, Rosch R., Impaired balance of Fig. 3 Pathophysiological triangle of collagen regulation type I and type III procollagen mRNA in cultured Wbroblasts of patients with incisional hernia. *Surgery*. 2002;131:324–331.
39. Rosch R, Klinge U, Si Z., et al. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? *BMC Med Genet*. 2002;3:2. doi: 10.1186/1471-2350-3-2.
40. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;5(8):2145-2154.
41. Smigielski J, Kołomecki K, Ziemniak P, et al. Degradation of collagen by metalloproteinase 2 in patients with abdominal hernias. *Eur Surg Res*. 2009;42(2):118-21. doi: 10.1159/000187643.
42. Jain V, Srivastava , Jha S, et al. Study of matrix metalloproteinase-2 in inguinal hernia. *J Clin Med Res*. 2009;1(5):285-289. doi: 10.4021/jocmr2009.12.1281.
43. Smigielski J, Brocki M, Kuzdak K, et al. Serum MMP 2 and TIMP 2 in patients with inguinal hernias. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(6):584–588. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02445.x.
44. Antoniou GA, Tentes IK, Antoniou SA, et al. Matrix metalloproteinase imbalance in inguinal hernia formation. *J Invest Surg*. 2011;24(4):145-150. doi: 10.3109/08941939.2011.558610.
45. Bellón JM, Bajo A, Ga-Honduvilla N, et al. Fibroblasts from the transversalis fascia of young patients with direct inguinal hernias show constitutive MMP-2 overexpression. *Ann Surg*. 2001;233(2):287-291. doi: 10.1097/0000658-200102000-00020.
46. Barnett C, Langer JC, Hinek A, et al. Looking past the lump: genetic aspects of inguinal hernia in children. *J Pediatr Surg*. 2009;44(7):1423-1431. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.12.022.
47. Qiao Y, Zhang Z, Huang W, et al. Two functional sequence variants of the GATA6 gene promoter in patients with indirect inguinal hernia. *Gene*. 2014;547(1):86-90. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.030.
48. Jorgenson E, Makki N, Shen L, et al. A genome-wide association study identifies four novel susceptibility loci underlying inguinal hernia. *Nat Commun*. 2015;6:10130. doi: 10.1038/ncomms10130.
49. Colomiere M, Ward AC, Riley C, et al. Cross talk of signals between EGFR and IL-6R through JAK2/STAT3 mediate epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinomas. *Br J Cancer*. 2009;100(1):134-144. doi: 10.1038/sj.bjc.6604794.

---

**Библиографическая ссылка:**

Мурадян А.А., Нуритдинов И.Н., Благовестнов Д.А., Цулеискири Б.Т. Генетический фактор в дисбалансе коллагена как причина первичной и рецидивной вентральной грыж (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №6. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-6/1-6.pdf> (дата обращения: 13.11.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-6-1-6. EDN KJMXID\*

**Bibliographic reference:**

Muradyan AA, Nuritdinov IN, Blagovestnov DA, Tsuleiskiri BT. Geneticheskij faktor v disbalanse kollagena kak prichina pervichnoj i recidivnoj ventral'noj gryzh (obzor literatury) [Genetic factor in collagen imbalance as a cause of primary and recurrent ventral hernia (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2024 [cited 2024 Nov 13];6 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-6/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-6-1-6. EDN KJMXID

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-6/e2024-6.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY