

Маркеры дисфункции соединительной ткани в аспекте хирургического лечения пролапса тазовых органов

В.Ф.Беженарь, Э.К.Дерий, О.А.Иванов, Ш.М.Ажимова, П.М.Паластин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Пролапс тазовых органов (ПТО) является серьезной и актуальной проблемой урогинекологии. Около 47% женщин трудоспособного возраста страдают от этого заболевания. Из-за отсутствия единых критериев выбора метода хирургической коррекции часты рецидивы ПТО и стрессового недержания мочи после операций на тазовом дне. При выборе метода хирургического лечения необходимо учитывать данные анамнеза, инструментальных, генетических, биохимических, морфологических и иммуногистохимических обследований. Детально рассмотрена роль биохимических маркеров ПТО, определяемых в биологических тканях – крови, моче, клетках влагалища и крестцово-маточных связок. Показано, что в каждом отдельном клиническом случае могут использоваться различные методы идентификации маркеров ПТО. После получения результатов о морфофункциональном состоянии тазового дна решается вопрос в отношении тактики хирургического ведения пациенток с ПТО.

Ключевые слова: дисфункция соединительной ткани, предикторы, пролапс тазовых органов, экспрессия генов

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Дерий Э.К., Иванов О.А., Ажимова Ш.М., Паластин П.М. Роль маркеров дисфункции соединительной ткани в хирургическом лечении пролапса тазовых органов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(6): 90–95. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-90-95

Markers of connective tissue dysfunction in terms of surgical treatment for pelvic organ prolapse

V.F.Bezhenar, E.K.Deriy, O.A.Ivanov, Sh.M.Azhimova, P.M.Palastin

I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Pelvic organ prolapse (POP) is a serious problem in urology and gynecology. Approximately 47% of women of working age suffer from POP. Due to the lack of uniform criteria for choosing an optimal surgical technique, POP relapses and stress urinary incontinence after pelvic floor surgeries are very common. The choice of surgical technique should be based on patient's history as well as the results of instrumental, genetic, biochemical, morphological, and immunohistochemical examinations. This article covers the role of biochemical markers of POP analyzed in different tissues, such as blood, urine, cells of the vagina and uterosacral ligaments. It was found that different methods of POP markers identification can be used in each individual case. The decision on the tactics of surgical management of POP should be made after receiving the results of morphofunctional examination of the pelvic floor.

Key words: connective tissue dysfunction, predictors, pelvic organ prolapse, gene expression

For citation: Bezhenar V.F., Deriy E.K., Ivanov O.A., Azhimova Sh.M., Palastin P.M. Markers of connective tissue dysfunction in terms of surgical treatment for pelvic organ prolapse. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(6): 90–95. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-90-95

Пролапс тазовых органов (ПТО) является серьезной и актуальной проблемой урогинекологии. Согласно современному данным, этим заболеванием страдает порядка 47% женщин трудоспособного возраста [1]. В связи с отсутствием единых критериев выбора способа хирургической

коррекции рецидив ПТО после пластики тазового дна собственными тканями достигает значимых 30–58% [2], а с применением сетчатых имплантатов – 6,9% [3].

Одной из главных причин ПТО общепризнана дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [4]. Под данной патологией под-

Для корреспонденции:

Беженарь Виталий Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-6715

E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Статья поступила 16.12.2019 г., принята к печати 28.12.2020 г.

For correspondence:

Vitaly F. Bezhenar, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of obstetrics, gynaecology and reproductology, head of the department of obstetrics, gynaecology and neonatology, director of the Obstetric and Gynaecology Clinic, I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Address: 6-8 bld. 4 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Phone: (812) 329-0333

E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

The article was received 16.12.2019, accepted for publication 28.12.2020

разумеается системный дефект волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани (СТ), в результате чего возникает нарушение поддерживающей и фиксирующей функции связочного аппарата. Столкнувшись с ПТО, требующей хирургической коррекции, врач должен ответить на вопрос о выборе способа лечения. На современном этапе хирургическое лечение является ведущим методом при данной патологии. Существует более 300 видов хирургических вмешательств для коррекции патологии тазового дна. К ним относят различные пластические операции с использованием собственных тканей [5]. По данным ряда авторов, количество рецидивов после передней кольпоррафии достигает 31%, после задней – 35% [6]. Происходит это ввиду проградияльного течения ДСТ. При таком патогенетическом механизме формирования ПТО, безусловно, появляется необходимость использования синтетических имплантатов. В то же время при их применении возникает риск развития имплант-ассоциированных осложнений, а именно: эрозии слизистой влагалища над сеткой, смещение синтетического имплантата, появление болевого синдрома, диспареуния, опять же нельзя исключать возможность как рецидива, так и возникновения ПТО *de novo* [7]. В связи с этим возникает вопрос о выборе тактики хирургического лечения ПТО, который будет зависеть от морфологического и функционального состояния СТ. Для его определения могут использоваться различные маркеры.

Маркерами, указывающими на возможность развития ПТО, могут быть: анатомо-физиологические данные, состояние мышечного тонуса тазового дна, коморбидная патология, различные вещества, указывающие на дезорганизацию соединительной ткани, уровень экспрессии некоторых генов, определяемых как в периферической крови, так и в тканях, влияющих на состояние тазового дна, и другие. Их принято разделять по способу получения исходного для анализа материала на инвазивные и неинвазивные.

К неинвазивным маркерам относят общеклинические и анатомо-физиологические признаки, которые являются потенциальными предикторами развития ПТО. При осмотре и сборе анамнеза пациентки важно обратить внимание на такие моменты, как профессиональная вредность, связанная с физическими нагрузками, высокий паритет, сопутствующие заболевания соединительной ткани: пролапс клапанов сердца, остеоартроз, привычные вывихи, грыжи передней брюшной стенки, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, протрузии межпозвоночного диска и др. [8]. В одном из исследований было показано, что стрии могут являться маркером для определения слабости тазового дна. У пациенток с наличием ПТО стрии встречались в несколько раз чаще, чем в контрольной группе [9].

К инвазивным исследованиям можно отнести методику, которая способна прогнозировать развитие ПТО по градиенту давления мышц тазового дна на датчик тактильной визуализации [10]. В исследованиях было показано, что у женщин, имеющих ПТО, градиент давления, измеряемый датчиком, в 2–4 раза меньше, чем у контрольной группы. Помимо этого, было измерено и описано активное динамическое изменение тонуса мышц [10]. На основании данных о состоянии тонуса мышц в разных участках проводится биомеханиче-

ское картирование мышц тазового дна [11], что, соответственно, дает представление о поддерживающей физиологической функции мышечного аппарата. Бесспорными плюсами этого метода являются его малоинвазивность и возможность проведения скрининга.

Не стоит забывать о классических методах, позволяющих оценить количество и выраженность дефектов, уровень патологии мышечно-фасциальных структур. К ним можно отнести комплексное уродинамическое исследование [12], проктографию [13], вагинотензометрию [14].

Наибольшее значение имеют маркеры, определяемые в периферической крови и моче. К таким маркерам относится оксипролин (гидроксипролин). Оксипролин – одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Этот предиктор определяется как в моче, так и в периферической крови и тесно связан с ПТО [15, 16]. Повышение содержания оксипролина в крови при ПТО с высокой степенью вероятности коррелирует с результатами, полученными при проведении иммуногистохимического исследования тканей, и соответствует клиническим проявлениям несостоятельности тазового дна [15]. Однако уровень данного маркера может повышаться и при других патологиях, таких как остеопороз, коллагенозы, аутоиммунные заболевания [15], что делает его диагностическую значимость менее весомой. Дезокси-пиридинолин – еще один предиктор, определяемый в моче и указывающий на дезорганизацию СТ [16]. N-терминальный пропептид проколлагена III типа может являться потенциальным маркером. В исследовании В.В.Парейшвили и соавт. продемонстрировано, что по показателям данного маркера можно установить недифференцированную ДСТ у женщин. В исследовании участвовали беременные женщины в сроки гестации 22–36 нед. Точность метода составила 91%, специфичность – 95%, чувствительность – 88% [17].

Более перспективным можно считать определение активности экспрессии различных генов. К таковым можно отнести *MMP1*, *MMP3* и *MMP9*. Показана корреляционная взаимосвязь между уровнями экспрессии *MMP1*, *MMP3* и ПТО [18]. В отношении *MMP9* встречаются противоречивые данные. В недавнем исследовании, выполненном бразильскими учеными, было показано, что статистически значимых различий в полиморфизмах *MMP9* у пациенток исследуемой группы и группы контроля не выявлено [19]. Также маркером может служить активность гена *NAT2*. Были проанализированы результаты после хирургического лечения ПТО. Частота рецидивов у женщин с точечной мутацией гена *NAT2* была более чем в 2 раза выше, чем в группе эффективного лечения [20], что говорит о вовлеченности этого гена в этиопатогенез несостоятельности тазового дна. Помимо этого, установлена связь полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* со стрессовым недержанием мочи и пролапсом [21]. Работа Khadzhieva et al. продемонстрировала связь гена *9q21* с этиологией ПТО [22].

Rao et al. выделили новый ген – *WNK1*, который может участвовать в развитии пролапса. Авторы полагают, что данный маркер может быть использован для генетического скрининга и ранней диагностики так называемой слабости тазового дна [23].

Субстратом для анализа активности всех этих генов является периферическая кровь, которая является относительно легко доступным субстратом для анализа, что делает диагностику, в большей степени, простой и быстрой. Для многих исследований субстратом были крестцово-маточные связки [24–31] и, за редким исключением, анализ проводился в биоптате стенки влагалища [32–34]. Зачастую именно крестцово-маточные связки вовлечены в патогенез синдрома слабости тазового дна, что и стало причиной определения в этих структурах нарушений, связанных с дезорганизацией соединительной ткани [35]. Однако это не означает, что лишь данные структуры участвуют в патогенезе заболевания.

Прежде чем перейти к самим маркерам, следует упомянуть о таком понятии, как окислительный стресс. Этот патофизиологический процесс вовлечен в патогенез ПТО, способствует метаболическим расстройствам во внеклеточном матриксе и предположительно связан с MMPs, TIMP и TGF- β 1, хотя, возможно, и косвенно [25]. Помимо этого, гипоксия и окислительный стресс могут снизить синтез белка в мышцах тазового дна, что может способствовать мышечной атрофии. Индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α) является активатором для ряда генов, участвующих в клеточном ответе на гипоксию. Многие из этих генов и могут быть своеобразными предикторами пролапса [26].

Некоторые маркеры, определяемые в крестцово-маточных связках, были напрямую связаны с процессом окислительного стресса. К таковым можно отнести: 8-OHdG (8-гидроксидезоксигуанозин) и 4-HNE (4-гидроксиноненал) [27], Mitofusin 2 [28]. Все эти предикторы определяются с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Кроме того, встречаются работы и по ПЦР-диагностике других маркеров, ассоциированных с ПТО, – GPx1 (глутатионпероксидазы типа 1) [29], электронпереносящего флавопротеина, аполипротеина AI, актина, трансгелина, кофилина-1, циклофилина А, миозина и галектина-1 [30].

В качестве биоптата могут быть использованы и ткани влагалища, в которых можно определять различные предикторы. В исследованиях была доказана связь пролапса со следующими маркерами: IFN- γ , IFNGR1 и IFNGR2 (диагностический метод – ПЦР) [34], экспрессии коллагена типа I и типа III, PDGF (фактор роста тромбоцитов), MMP3 (диагностический метод – иммуногистохимия (ИГХ)) [32], уровень HIF-1 α в стромальных клетках ткани влагалища (диагностический метод – ИГХ) [33]. Уровни HIF-1 α также исследовались в крестцово-маточных связках, где вновь была доказана связь данного предиктора с этиологией ПТО [31]. Помимо этого, выявлена взаимосвязь определенных локусов на хромосомах 10q и 17q с ПТО [24]. Исследование генома человека – один из наиболее точных методов, который дает возможность раннего прогнозирования развития заболевания. Его внедрение в диагностику могло бы помочь выявлению предрасположенности к пролапсу в более раннем возрасте.

Заключение

При выборе способа хирургического лечения должны быть учтены данные осмотра, анамнеза, инструментального, генетического, биохимического, морфологического и ИГХ-

обследований. В каждом отдельном клиническом случае могут применяться различные методики для выявления маркеров ПТО. После получения результатов о морфофункциональном состоянии тазового дна встает выбор о тактике хирургического ведения пациенток. Если имеются факторы риска и выявляются предикторы ДСТ, то лучше задуматься о применении синтетических имплантатов. При иной ситуации, когда у пациентки состояние СТ находится в норме и нет описанных выше маркеров, более целесообразно прибегнуть к пластике собственными тканями, дополненной физиотерапией или объемообразующими филлерами, чтобы избежать имплантат-ассоциированных осложнений или рецидива. Таким образом, определение маркеров, характеризующих дисфункцию СТ, может существенно повлиять на выбор тактики хирургического лечения, от которой будет зависеть способ оперативного вмешательства.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

- Ищенко АИ, Александров ЛС, Ищенко АА, Хохлова ИД, Гаврилова ТВ, Горбенко ОЮ, и др. Усовершенствованный хирургический подход к лечению пациенток с полным выпадением матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(1):32-39. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-32-39
- Ищенко АИ, Александров ЛС, Ищенко АА, Казанцев АА, Хохлова ИД, Джибладзе ТА, и др. Передняя кольпорафия с использованием сетчатых титановых имплантатов. Первый опыт. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(2):5-12. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-5-12
- Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Dolen I. A randomized comparison of polypropylene mesh surgery with site-specific surgery in the treatment of cystocele. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008 Apr;19(4):467-71. DOI: 10.1007/s00192-007-0465-y
- Евсеев АА, Краснова ИА, Аксёнова ВБ, Пивоварова ОЮ, Суркова ЭС, Багдасарова ЯЭ. Оценка эффективности хирургического лечения пролапса тазовых органов с помощью сетчатых имплантатов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(5):13-21. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-13-21
- Ящук АГ, Мусин ИИ, Фаткуллина ИБ, Трубин ВБ, Муслимова СЮ, Рахматулина ИР. Клинические и генетические параллели дисплазии соединительной ткани, пролапса гениталий и синдрома гипермобильности суставов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(4):31-35. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35
- Beer M, Kuhn A. Surgical techniques for vault prolapse: a review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Apr 1;119(2):144-55. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.042
- Беженарь ВФ, Богатырева ЕВ, Цуладзе ЛК, Цыпурдеева АА. Осложнения, возникающие при хирургическом лечении пролапса тазовых органов с использованием системы Prolift. Журнал акушерства и женских болезней. 2009;58(5):m25-m26.

8. Гаспаров АС, Колесникова СН, Дубинская ЕД, Бабичева ИА, Радькова МВ. Ранние формы пролапса тазовых органов: клиническая значимость, этиология и патогенез. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(2):43-51. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-43-51
9. Kurt S, Toz E, Canda MT, Sahin C, Tasyurt A. Can striae be used as a marker for the prediction of pelvic organ prolapse? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Sep;180:116-9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.003
10. van Raalte H, Egorov V. Tactile Imaging Markers to Characterize Female Pelvic Floor Conditions. Open J Obstet Gynecol. 2015 Aug;5(9):505-515. DOI: 10.4236/ojog.2015.59073
11. Egorov V, Shobeiri SA, Takacs P, Hoyte L, Lucente V, van Raalte H. Biomechanical Mapping of the Female Pelvic Floor: Prolapse versus Normal Conditions. Open J Obstet Gynecol. 2018;8(10):900-924. DOI: 10.4236/ojog.2018.810093
12. Аполихина ИА, Додова ЕГ, Бородина ЕА, Саидова АС, Филиппенкова ЕВ. Дисфункция тазового дна: современные принципы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2016;3(22):16-23.
13. Patcharatrakul T, Rao SSC. Update on the Pathophysiology and Management of Anorectal Disorders. Gut Liver. 2018 Jul 15;12(4):375-384. DOI: 10.5009/gnl17172
14. Зиганшин АМ, Кулавский ЕВ, Зиганшина ЭА. Метод компьютерного вагино-тензометрического исследования силы сокращений запирающей мышцы влагалища. Фундаментальные исследования. 2013;5-2:283-285.
15. Лукьяненко НС, Искв МЮ, Кенс КА, Макух ГВ. Маркеры нарушения фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита. Почка. 2018;7(2):100-106. DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127395
16. Ильина ИЮ, Маликова ВО, Чикишева АА, Джобова ЭМ, Доброхотова ЮЭ. Значимость биохимических маркеров распада коллагена в прогнозировании рецидива пролапса гениталий у женщин с дисплазией соединительной ткани. Вестник российского государственного медицинского университета. 2012;1:44-46.
17. Парейшвили ВВ, Вахромеев АП, Ситникова ОГ, Кузьменко ГН, Попова ИГ, Сарыева ОП, и др. Исследование содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин. Таврический медико-биологический вестник. 2018;21(1):110-115.
18. Русина ЕИ, Беженарь ВФ, Ивашченко ТЭ, Пакин ВС, Баранов ВС. Особенности полиморфизма генов *MMP1*, *MMP3*, *PAI1* у больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. Акушерство и гинекология. 2014;9:63-68.
19. Gherse FR, Souto RP, Gonzales EWP, Paulo DS, Fernandes CE, Oliveira E. Assessment of Metalloproteinase Matrix 9 (*MMP9*) Gene Polymorphisms Risk Factors for Pelvic Organ Prolapse in the Brazilian Population. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019 Mar;41(3):164-169. English. DOI: 10.1055/s-0039-1681112
20. Дубинская ЕД, Колесникова СН, Хамошина МБ, Лебедева МГ, Союнов МА, Костин ИН, и др. Полиморфизм гена *NAT2* как предиктор рецидивов после хирургического лечения пролапса тазовых органов. Вестник Российской академии медицинских наук. 2017;72(6):466-472. DOI: 10.15690/vramn901
21. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A, Thiagamoorthy G, Rajan P, Pesonen J, Ambrose C, Gonzalez-Maffe J, Bennett P, Palmer T, Wallely A, Järvelin MR, Chapple C, Khullar V. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. Am J Obstet Gynecol. 2015 Feb;212(2):199.e1-24. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.08.005
22. Khadzhieva MB, Kolobkov DS, Kamoeva SV, Ivanova AV, Abilev SK, Sainikova LE. Verification of the Chromosome Region 9q21 Association with Pelvic Organ Prolapse Using RegulomeDB Annotations. Biomed Res Int. 2015;2015:837904. DOI: 10.1155/2015/837904
23. Rao S, Lang J, Zhu L, Chen J. Exome Sequencing Identifies a Novel Gene, *WNK1*, for Susceptibility to Pelvic Organ Prolapse (POP). PLoS One. 2015;10(3):e0119482. DOI: 10.1371/journal.pone.0119482
24. Allen-Brady K, Cannon-Albright LA, Farnham JM, Norton PA. Evidence for pelvic organ prolapse predisposition genes on chromosomes 10 and 17. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jun;212(6):771.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.037
25. Liu C, Yang Q, Fang G, Li BS, Wu DB, Guo WJ, et al. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapsed. Molecular medicine reports. 2016; 13(4):2999-3008. DOI: 10.3892/mmr.2016.4919
26. Jakus IA, Jakus D, Aračić N, Stipić I, Vilović K. Immunohistochemical expression of hypoxia-inducible factor-1 α in stromal cells of vaginal tissue in postmenopausal women with pelvic organ prolapse. Indian J Med Res. 2017 Nov;146(Suppl):S63-S67. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_388_16
27. Fang G, Hong L, Liu C, Yang Q, Zhang Q, Li Y, et al. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapse. Exp Ther Med. 2018 Oct;16(4):3293-3302. DOI: 10.3892/etm.2018.6633
28. Lu Y, Chen HY, Wang XQ, Wang JX. Correlations between Mitofusin 2 Expression in Fibroblasts and Pelvic Organ Prolapse: An In vitro Study. Chin Med J (Engl). 2017 Dec 20;130(24):2951-2959. DOI: 10.4103/0366-6999.220307
29. Hong S, Hong L, Li B, Wu D, Liu C, Min J, et al. The role of *GPX1* in the pathogenesis of female pelvic organ prolapse. PLoS One. 2017 Aug 7;12(8):e0181896. DOI: 10.1371/journal.pone.0181896
30. Sun ZJ, Zhu L, Lang JH, Wang Z, Liang S. Proteomic Analysis of the Uterosacral Ligament in Postmenopausal Women with and without Pelvic Organ Prolapse. Chin Med J (Engl). 2015 Dec 5;128(23):3191-6. DOI: 10.4103/0366-6999
31. Zhao X, Liu L, Li R, Wei X, Luan W, Liu P, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1- α (HIF-1 α) Induces Apoptosis of Human Uterosacral Ligament Fibroblasts Through the Death Receptor and Mitochondrial Pathways. Med Sci Monit. 2018;24:8722-8733. DOI: 10.12659/MSM.913384
32. Vetuschi A, D'Alfonso A, Sferra R, Zanelli D, Pompili S, Patacchiola F, et al. Changes in Muscularis Propria of Anterior Vaginal Wall in Women with Pelvic Organ Prolapse. Eur J Histochem. 2016;60(1):2604. DOI: 10.4081/ejh.2016.2604
33. Zhao X, Ma C, Li R, Xue J, Liu L, Liu P. Hypoxia Induces Apoptosis through HIF-1 α Signaling Pathway in Human Uterosacral Ligaments of Pelvic Organ Prolapse. Biomed Res Int. 2017;2017:8316094. DOI: 10.1155/2017/8316094
34. Zhao B, Yan J, Wu H, Zhou Y, Xu D, Hu M, et al. Interferon- γ and its pathway-associated gene expression in the vaginal tissue of premenopausal females with pelvic organ prolapse. Exp Ther Med. 2014 Oct;8(4):1145-1149. DOI: 10.3892/etm.2014.1868
35. Yılmaz N, Ozaksit G, Terzi YK, Yılmaz S, Budak B, Aksakal O, et al. *HOXA11* and *MMP2* gene expression in uterosacral ligaments of women with pelvic organ prolapse. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2014 Jun 1;15(2):104-8. DOI: 10.5152/jtgga.2014.0088

References

1. Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Khokhlova ID, Gavrilova TV, Gorbenco OYu, et al. An improved surgical approach to treatment of patients with complete uterine prolapse. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020;19(1):32-39. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-32-39 (In Russian).
2. Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Kazantsev AA, Khokhlova ID, Dzhibladshe TA, et al. Anterior colporrhaphy with titanium mesh implants. The first experience. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(2):5-12. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-5-12 (In Russian).
3. Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Dolen I. A randomized comparison of polypropylene mesh surgery with site-specific surgery in the treatment of cystocele. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008 Apr;19(4):467-71. DOI: 10.1007/s00192-007-0465-y

4. Evseev AA, Krasnova IA, Aksenova VB, Pivovarova OYu, Surkova ES, Bagdasarova YaE. Assessment of the effectiveness of surgical treatment of pelvic organ prolapse using mesh implants. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(5):13-21. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-13-21 (In Russian).
5. Yashchuk AG, Musin II, Fatkullina IB, Trubin VB, Muslimova SYu, Rakhmatullina IR. Clinical and genetic parallels between connective tissue disease, genital prolapse and joint hypermobility syndrome. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(4):31-35. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35 (In Russian).
6. Beer M, Kuhn A. Surgical techniques for vault prolapse: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Apr 1;119(2):144-55. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.042
7. Bezhenar' VF, Bogatyreva EV, Tsuladze LK, Tsyurdeeva AA. Oslozhneniya, vznikayushchie pri khirurgicheskom lechenii prolapsa tazovoykh organov s ispol'zovaniem sistemy Prolift. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2009;58(5):m25-m26. (In Russian).
8. Gasparov AS, Kolesnikova SN, Dubinskaya ED, Babicheva IA, Rad'kova MV. Early forms of pelvic organ prolapse: clinical significance, etiology and pathogenesis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2016;15(2):43-51. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-43-51 (In Russian).
9. Kurt S, Toz E, Canda MT, Sahin C, Tasyurt A. Can striae be used as a marker for the prediction of pelvic organ prolapse? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Sep;180:116-9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.003
10. van Raalte H, Egorov V. Tactile Imaging Markers to Characterize Female Pelvic Floor Conditions. *Open J Obstet Gynecol*. 2015 Aug;5(9):505-515. DOI: 10.4236/ojog.2015.59073
11. Egorov V, Shobeiri SA, Takacs P, Hoyte L, Lucente V, van Raalte H. Biomechanical Mapping of the Female Pelvic Floor: Prolapse versus Normal Conditions. *Open J Obstet Gynecol*. 2018;8(10):900-924. DOI: 10.4236/ojog.2018.810093
12. Apolikhina IA, Dodova EG, Borodina EA, Saidova AS, Filippenkova EV. Disfunktsiya tazovogo dna: sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;3(22):16-23. (In Russian).
13. Patcharatrakul T, Rao SSC. Update on the Pathophysiology and Management of Anorectal Disorders. *Gut Liver*. 2018 Jul 15;12(4):375-384. DOI: 10.5009/gnl17172
14. Ziganshin AM, Kulavsky VA, Ziganshina EA. The method of vaginotenzometric investigation of a contraction force of vaginal sphincter. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;5-2:283-285. (In Russian).
15. Lukianenko NS, Iskiv MYu, Kens KA, Makukh HV. Markers of fibrillogenic disorders in children with different variants of pyelonephritis. *Journal Kidneys*. 2018;7(2):100-106. DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127395 (In Ukrainian).
16. Ilyina IYu, Malikova VO, Chikisheva AA, Dzhobava EM, Dobrokhotova YuE. The significance of biochemical markers of decomposition of collagen in predicting recurrent genital prolapse in women with connective tissue dysplasia. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2012;1:44-46. (In Russian).
17. Pareishvili VV, Vakhromeev AP, Sitnikova OG, Kuz'menko GN, Popova IG, Saryeva OP, et al. A study of the content of the n-terminal propeptide of procollagen type iii for the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in pregnant women. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2018;21(1):110-115. (In Russian).
18. Rusina EI, Bezhenar VF, Ivashchenko TE, Pakin VS, Baranov VS. The specific features of *MMP1*, *MMP3*, and *PAI1* gene polymorphisms in patients with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)*. 2014;9:63-68. (In Russian).
19. Ghersele FR, Souto RP, Gonzales EWP, Paulo DS, Fernandes CE, Oliveira E. Assessment of Metalloproteinase Matrix 9 (*MMP9*) Gene Polymorphisms Risk Factors for Pelvic Organ Prolapse in the Brazilian Population. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 Mar;41(3):164-169. English. DOI: 10.1055/s-0039-1681112
20. Dubinskaya ED, Kolesnikova SN, Khamoshina MB, Lebedeva MG, Soyunov MA, Kostin IN, et al. *NAT2* gene polymorphism as a predictor of failure for surgical treatment of pelvic organ prolapse: results of a prospective cohort clinical study. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72(6):466-472. DOI: 10.15690/vramn901 (In Russian).
21. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A, Thiagamoorthy G, Rajan P, Pesonen J, Ambrose C, Gonzalez-Maffe J, Bennett P, Palmer T, Walley A, Järvelin MR, Chapple C, Khullar V. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb;212(2):199.e1-24. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.005
22. Khadzhieva MB, Kolobkov DS, Kamoeva SV, Ivanova AV, Abilev SK, Salnikova LE. Verification of the Chromosome Region 9q21 Association with Pelvic Organ Prolapse Using RegulomeDB Annotations. *Biomed Res Int*. 2015;2015:837904. DOI: 10.1155/2015/837904
23. Rao S, Lang J, Zhu L, Chen J. Exome Sequencing Identifies a Novel Gene, *WNK1*, for Susceptibility to Pelvic Organ Prolapse (POP). *PLoS One*. 2015;10(3):e0119482. DOI: 10.1371/journal.pone.0119482
24. Allen-Brady K, Cannon-Albright LA, Farnham JM, Norton PA. Evidence for pelvic organ prolapse predisposition genes on chromosomes 10 and 17. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):771.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.037
25. Liu C, Yang Q, Fang G, Li BS, Wu DB, Guo WJ, et al. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapsed. *Molecular medicine reports*. 2016; 13(4):2999-3008. DOI: 10.3892/mmr.2016.4919
26. Jakus IA, Jakus D, Aracić N, Stipić I, Vilović K. Immunohistochemical expression of hypoxia-inducible factor-1 α in stromal cells of vaginal tissue in postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *Indian J Med Res*. 2017 Nov;146(Suppl):S63-S67. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_388_16
27. Fang G, Hong L, Liu C, Yang Q, Zhang Q, Li Y, et al. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapse. *Exp Ther Med*. 2018 Oct;16(4):3293-3302. DOI: 10.3892/etm.2018.6633
28. Lu Y, Chen HY, Wang XQ, Wang JX. Correlations between Mitofusin 2 Expression in Fibroblasts and Pelvic Organ Prolapse: An In vitro Study. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Dec 20;130(24):2951-2959. DOI: 10.4103/0366-6999.220307
29. Hong S, Hong L, Li B, Wu D, Liu C, Min J, et al. The role of *GPX1* in the pathogenesis of female pelvic organ prolapse. *PLoS One*. 2017 Aug 7;12(8):e0181896. DOI: 10.1371/journal.pone.0181896
30. Sun ZJ, Zhu L, Lang JH, Wang Z, Liang S. Proteomic Analysis of the Uterosacral Ligament in Postmenopausal Women with and without Pelvic Organ Prolapse. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Dec 5;128(23):3191-6. DOI: 10.4103/0366-6999
31. Zhao X, Liu L, Li R, Wei X, Luan W, Liu P, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1- α (HIF-1 α) Induces Apoptosis of Human Uterosacral Ligament Fibroblasts Through the Death Receptor and Mitochondrial Pathways». *Med Sci Monit*. 2018;24:8722-8733. DOI: 10.12659/MSM.913384
32. Vetuschi A, D'Alfonso A, Sferra R, Zanelli D, Pompili S, Patacchiola F, et al. Changes in Muscularis Propria of Anterior Vaginal Wall in Women with Pelvic Organ Prolapse. *Eur J Histochem*. 2016;60(1):2604. DOI: 10.4081/ejh.2016.2604
33. Zhao X, Ma C, Li R, Xue J, Liu L, Liu P. Hypoxia Induces Apoptosis through HIF-1 α Signaling Pathway in Human Uterosacral Ligaments of Pelvic Organ Prolapse. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8316094. DOI: 10.1155/2017/8316094
34. Zhao B, Yan J, Wu H, Zhou Y, Xu D, Hu M, et al. Interferon- γ and its pathway-associated gene expression in the vaginal tissue of premenopausal females with pelvic organ prolapse. *Exp Ther Med*. 2014 Oct;8(4):1145-1149. DOI: 10.3892/etm.2014.1868
35. Yilmaz N, Ozaksit G, Terzi YK, Yilmaz S, Budak B, Aksakal O, et al. *HOXA11* and *MMP2* gene expression in uterosacral ligaments of women with pelvic organ prolapse. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014 Jun 1;15(2):104-8. DOI: 10.5152/jtgga.2014.0088

Информация о соавторах:

Дерий Эдуард Константинович, студент 6-го курса
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского
университета им. акад. И.П.Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Телефон: (812) 338-6715
E-mail: derii.eduard@gmail.com

Иванов Олег Александрович, студент 6-го курса
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского
университета им. акад. И.П.Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Телефон: 8(981)9636693
E-mail: ivanoffmd@gmail.com

Ажимова Шолпан Махамбетовна, аспирант кафедры акушерства,
гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Телефон: (812) 338-6715
E-mail: sholpan.azhimova@gmail.com

Паластин Пётр Михайлович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
акушерства, гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Телефон: (812) 338-6715
E-mail: palastin.petr@mail.ru

Information about co-authors:

Eduard K. Deriy, 6th year student in I.P.Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University
Address: 6-8 bld. 4 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
Phone: (812) 338-6715
E-mail: derii.eduard@gmail.com

Oleg A. Ivanov, 6th year student in I.P.Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University
Address: 6-8 bld. 4 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
Phone: (981)9636693
E-mail: ivanoffmd@gmail.com

Sholpan M. Azhimova, PhD student in the Department of Obstetrics,
Gynecology, and Neonatology in I.P.Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University
Address: 6-8 bld. 4 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
Phone: (812) 338-6715
E-mail: sholpan.azhimova@gmail.com

Petr M. Palastin, MD, PhD, assistant in the Department of Obstetrics,
Gynecology, and Neonatology in I.P.Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University
Address: 6-8 bld. 4 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
Phone: (812) 338-6715
E-mail: palastin.petr@mail.ru

Издательство «Династия»

выпускает журнал Федерации педиатров стран СНГ и Международной организации Consensus in Pediatrics
«Вопросы практической педиатрии»

Почетный главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **Б.С.Каганов**
Почетный председатель Федерации педиатров стран СНГ
председатель Научно-экспертного совета Издательства «Династия»



Главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор **А.В.Горелов**
заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского
университета им. И.М.Сеченова



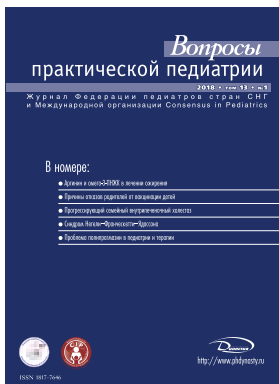
Заместители главного редактора

профессор **А.И.Камилов**
профессор Ташкентского педиатрического медицинского института (Узбекистан)
профессор **М.Кац**
заведующий кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца (Украина)
профессор **Д.В.Печуров**
заведующий кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета (Россия)
профессор **К.А.Узакбаев**
директор Национального центра охраны материнства и детства (Кыргызстан)

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам,
детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения.
Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации,
клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением.

Тематика публикаций: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней
детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных
и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей: естественное и искусственное
вскармливание, лечебное питание, использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные
средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности
применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков;
организационные вопросы.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory
и в Российском индексе научного цитирования. Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.



Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru