В группе А большую выраженность активации свертывания крови подтверждают повышенная средняя концентрация фибриногена (в группе Б таковая не отличалась от нормы, средний уровень фибриногена в группе Б 4,07±1,6г/л, в группе А – 5,09±1,1 г/л (p=0,004)) и большая частота гиперфибриногенемии, выявленная у 2/3 больных этой группы.

Заключение. Таким образом, выраженность анемии у больных с ТПН в исходе ХГН была такой же, как и у леченных ГД более года. Больные обеих групп не различались (p>0,05) по уровням креатинина (865,2±269 мкмоль/л в группе А; 812,6±226 мг/дл в группе Б).

Тромбозы АВФ при ТПН в исходе ХГН встречались у 7 больных, в исходе других заболеваний почек – у 11 (в исходе диабетической нефропатии при СД 2 типа – 3, гипертонической нефроангиопатии – 3, системных заболеваниях – 1, поликистозе почек – 1, уратной нефропатии 1).

Показатели тромбоцитарного гемостаза в обеих группах были практически одинаковыми (в группе А 276±103 х 10^9/л, в группе Б – 265±98 х 10^9/л). Частота тромбоцитопении и тромбоцитоза была небольшой и сравнимой в обеих группах.

Средние значения «рутинных» показателей системы гемостаза (ТВ, ПВ, МНО, АЧТВ, ПТИ) не отклонялись от нормы и были схожими в обеих группах.

В группе А большую выраженность активации свертывания крови подтверждают повышенная средняя концентрация фибриногена (в группе Б таковая не отличалась от нормы – средний уровень фибриногена в группе Б – 4,07±1,6г/л, в группе А – 5,09±1,1 г/л (p=0,004)), и большая частота гиперфибриногенемии, выявленная у 2/3 больных этой группы.

Литература

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2012. – 165 с.

Barkagan Z.S. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders / Z.S. Barkagan, A.P. Momot. - M.: Newdiamed, 2012. - 165 p.

2. Бикбов Б.Т. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг.: отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2015. – №3. С. 3-14.

Bikbov B.T. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013: Report to the Russian Register of renal replacement therapy / B.T. Bikbov, N.A. Tomilina // Nephrology and Dialysis. - 2015. - №3. - p. 3-14.

3. Воробьёв П.А. Актуальный гемостаз / П.А. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 140 с.

Vorobyov P.A. Actual hemostasis / P.A. Vorobyov. - M.: Newdiamed, 2004. - 140 p.

4. Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, С.А. Шапошников. – М: Практическая медицина, 2015. – 333 с.

Zabolotskikh I.B. Diagnostics and correction of disorders of the hemostatic system / I.B. Zabolotskikh, S.V. Sinkov, S.A. Shaposhnikov. - M: The practice of medicine, 2015. - 333 p.

5. Ильин А.П. Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью / А.П. Ильин, В.Ф. Богоявленский. – Казань: Казань-печать, 2011. – 56 с.

Ilyin A.P. Thrombophilia in hemodialysis patients with chronic renal failure / A.P. Ilyin, V.F. Bogojavlenskij. - Kazan: Kazan-pechat', 2011. - 56 p.

6. Козлов А.А. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов. – М.: Литтерра, 2011. – 136 с.

Kozlov A.A. Laboratory diagnosis of hemostasis / A.A. Kozlov. - M.: Litterra, 2011. - 136 p.

7. Момот А.П. Патология гемостаза / А.П. Момот. – СПб.: Экспресс, 2012. – 210 с.

Momot A.P. Pathology of hemostasis / A.P. Momot. - SPb.: Express, 2012. - 210 p.

8. Руководство по гематологии / Под ред. Воробьева А.И. 4-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2015. – 216 с.

Manual Hematology / E.D. Vorobyov. - M.: Nyudiamed, 2015. - 216 p.

9. Суслов В.П. Оценка риска тромбозов у больных хронической почечной недостаточностью на этапе диализной терапии / В.П. Суслов // Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты. – М., 2008. – С.56-57.

Suslov V.P. Assessment of risk of thrombosis in patients with chronic renal failure on dialysis stage / V.P. Suslov // Cytometry in medicine and biology: fundamental and applied aspects. - M., 2008. - Pp.56-57.

10. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению: Национальные рекомендации / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] – СПб.: «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 2012. – 54 с.

Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches: national guidelines / A.V. Smirnov, E.M. Shilov, V.A. Dobronravov [et al.] -. SPb.: «Publisher «Levsha. Saint Petersburg», - 2012. - 54 p.

11. Gafter U. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure / U. Gafter, H. Bessler, T. Malachi // Nephron. - 2012. - № 45: pp 207-210.

М.Л. Ханзадян, Т.А. Демура, Н.И. Дуглас

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИЙ

УДК 618.15-007.44

Обследованы женщины с пролапсом гениталий (ПГ) в возрасте от 35 до 65 лет после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища. Наибольшую выраженность тканевой деградации отмечали у женщин с ПГ за счет повышенных уровней ММР1 и ММР2; содержание TIMP-1 у них было наименьшим. Установлено, что среди полиморфизмов *MMP3* с риском развития ПГ ассоциировался гомозиготный вариант *5A5A*, повышающий экспрессию данного гена, что доказывало его избыточное влияние на разрушение коллагена I типа или снижение биодеградирующей способности.

Низкая частота аллеля CC гена *MMP2* (735C>T) у больных ПГ давала основание рассматривать его как маркер препятствия тканевой биодеградации соединительного остова органов малого таза. Мутантный аллель CT варианта rs 2277698 гена *TIMP-2* встречался чаще у женщин с несостоятельностью тазового дна, однако без статистически значимых отличий. Снижение накопления TIMP-1 на фоне высокой экспрессии металлопротеиназ детализирует патобиохимию нарушений при тазовой дисфункции.

Ключевые слова: пролапс гениталий, дисплазия соединительной ткани, коллаген, внеклеточный матрикс, матриксные протеиназы, тканевые ингибиторы матриксных протеиназ, генетические полиморфизмы.

The study included women with pelvic organ prolapse (POP) in the age from 35 to 65 years after hysterectomy by vaginal access in connection with complete and incomplete uterine prolapse and vaginal walls. The greatest expression of tissue degradation we observed in

ХАНЗАДЯН Марина Лаертовна – к.м.н., доцент Российского университета дружбы народов, khmala@rambler.ru; **ДЕМУРА Татьяна Александровна** – д.м.н., проф. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, demura-t@yandex.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой СВФУ им. М.К. Аммосова, nduglas@yandex.ru.

women with POP due to elevated levels of *MMP1* and *MMP2*; they had the lowest TIMP-1 content. It is found that among *MMP3* polymorphisms with risk of POP homozygous 5A5A was associated, which increases expression of the gene that has proved its excessive effect on destruction of collagen type I or reduction of biodegradable ability.

The low frequency of allele CC MMP2 gene (735C> T) in patients with POP gave reason to consider it as a marker of barrier of tissue biodegradation of the connecting core of the pelvic organs. The mutant allele of CT variant rs 2277698 *TIMP-2* gene is more common in women with pelvic floor failure, but without statistically significant differences. Reducing the accumulation of TIMP-1 on the background of the high expression of metalloproteinases details pathobiochemistry of disorders at the pelvic dysfunction.

Keywords: pelvic organ prolapse, dysplasia of connective tissue, collagen, extracellular matrix, matrix proteases, tissue inhibitors of matrix proteases, genetic polymorphisms.

Введение. Пролапс гениталий (ПГ) – серьезная медико-социальная проблема женщин всех возрастных групп, в большей степени – в пери- и постменопаузальном периодах (более половины – старше 50 лет), со значительными неблагоприятными последствиями не только для здоровья, но и качества жизни, трудоспособности, социального благополучия, высокозатратная для системы здравоохранения [11]. По прогнозам, заболеваемость ПГ в ближайшие десятилетия существенно возрастет в связи с быстрым приростом пожилого населения в развитых странах [19]. Запоздалая диагностика заболевания обусловлена отсутствием каких-либо клинических проявлений несостоятельности тазового дна у двух третей рожавших пациенток с анатомическими признаками тазовой десценции [6]. По имеющимся данным, в популяции только 40% женщин в возрасте 45-85 лет имеют объективные признаки ПГ; симптоматика тазовой десценции, неполного опорожнения мочевого пузыря и кишечника, чувства тяжести и ощущения инородного тела в нижних отделах живота, расстройств мочеиспускания и диспареунии характерна только для 12% из них [18].

Многолетние дискуссии об этиологических аспектах и факторах риска ПГ способствовали признанию мультифакториальности заболевания с утверждением, что его основу определяет анатомо-функциональное повреждение фенотипически различных тканей – поддерживающего связочного аппарата и поперечно-полосатой мускулатуры с преобладающими изменениями гомеостаза соединительной ткани (СТ)[1,9].

Многообразие функций СТ, определяющих активное участие ее элементов в непрерывном обновлении и перестройке в ответ на нагрузку и повреждение, регулируется наследственными, гормональными и обменными факторами [2]. Биологическая несостоятельность СТ у больных с тазовой десценцией ПГ заключается в нарушении продукции коллагенов I и III типов, возрастании растяжимости тканей наряду со снижением количества еще одного компонента внеклеточного матрикса – эластина, выявляемых при исследовании стенки влагалища больных с ПГ и в опорных структурах малого таза, что указывает на заболевание как на частный случай дисплазии соединительной ткани (ДСТ)[3,5]. Роль генетических «поломок» состоит в изменении первичной структуры белков и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в дальнейшем – дестабилизации органно-тканевой архитектоники, составляющей суть дисплазии [3,5]. Раннее выявление дисбаланса в структурах СТ, обеспечивающей целостность тазового дна, возможно за счет определения начальных признаков тканевой деградации, изменения свойств основных белков матрикса и морфогенетической функции в целом.

Ремоделирование внеклеточного матрикса СТ путем деградации или протеолиза коллагеновых волокон осуществляется посредством матриксных металлопротеиназ (ММР) – семейства внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в процессах ангиогенеза, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптоза, сдерживании роста опухолей, что регулируется на нескольких уровнях – ядерном, клеточном, тканевом. [11,15]. Возрастание экспрессии ММР связывают с активной деградацией белков внеклеточного матрикса – поддерживающих связок матки и стенок влагалища, что и способствует развитию ПГ [17]. Предотвращение неконтролируемого избыточного воздействия ММР осуществляют специфические тканевые ингибиторы (TIMP).

В срезе представлений о генетической предрасположенности к ПГ вследствие измененной активности ферментов, участвующих в формировании экстрацеллюлярного матрикса и катаболизме белков, значимым направлением в перинеологии выступает поиск генов-кандидатов как недостающего звена патобиохимической концепции молекулярной реструктуризации в структурах тазового дна при ПГ [4]. Данные о генетических основах ПГ бессистемны, однако имеются фрагментарные сообщения о положительных ассоциативных связях случаев заболевания с отдельными полиморфизмами. Отсутствие комплексных исследований, объясняющих механизмы пато- и морфогенеза изменений в соединительнотканных структурах органов малого таза, с выделением иммуногистохимических и молекулярно-генетических предикторов ПГ обосновывает перспективность анализа с целью сокращения его послеоперационных рецидивов.

Цель исследования: установить иммуногистохимические и генетические маркеры ПГ на основании изучения особенностей соединительной ткани женщин с рецидивами заболевания.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач обследовано 168 женщин с ПГ в возрасте от 35 до 65 лет, вошедших в основную группу, 134 из которых с рецидивами ПГ (у 96 из них в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища выполняли гистерэктомию влагалищным доступом). Контрольную группу составили 44 здоровые женщины в возрасте от 35 до 52 лет без признаков ПГ (у 15 была проведена гистерэктомия абдоминальным доступом по поводу гиперпластических процессов матки – миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия).

Критерии включения: наличие несостоятельности тазового дна; исключения: злокачественные и аутоиммунные заболевания.

Степень выраженности ПГ оценивали по классификации POP-Q (pelvic organ prolapse quantification), предложенной Международным обществом по удержанию мочи (ICS) в 1996 г. Все женщины основной и контрольной групп имели сопоставимое количество родов в анамнезе.

С целью иммуногистохимического исследования из биоптатов связок – крестцово-маточных и круглых связок матки (у 54 пациенток было получено по 4 образца ткани – правая и левая) – изготавливали срезы на предметных стеклах MenzelSuperFrostUltraPlus, покрытых адгезивом. Проводили иммунопероксидазные реакции по стандартной методике с термической дема-

скировкой антигенов (DakoProtocols) и использованием первичных антител к MMP1 и MMP2 (LabVision, readytouse), TIMP-1 (LabVision, 1:50). Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественным методом в баллах по 6-бальной шкале по проценту окрашенных клеток или окрашенного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и интенсивности окраски: 2 балла – менее 20% окрашенного ЭЦМ/клеток, 4 балла – от 20 до 40, 6 баллов – более 40%.

Выполнен анализ генетических полиморфизмов генов *MMP* и *TIMP*: *MMP2* rs2285053 (rs2285052)(735 C>T); *MMP3* rs3025058 (1171 del>T [5A>6A]); *MMP9* rs3918242 (1562 C>T); *MMP9* rs17576 (836(855) A>G (Gln279Arg)); *TIMP2* rs2277698 (303 C>T (Ser101Ser)). Генотипы определяли методом ПЦР с анализом кривых плавления модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacentprobes, kissingprobes) с помощью коммерческих тест-систем (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). ДНК для генотипирования выделяли из образцов периферической крови, взятой с ЭДТА в качестве антикоагулянта с помощью комплекта реагентов «Проба-ГС-генетика». Определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программного обеспечения SPSS 13 forWindows. Для определения статистической значимости различий частот аллелей и генотипов в группах больных применялся критерий χ^2. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. При статистическом анализе результатов рассчитывали частоту встречаемости генотипов и их комбинаций, отношение шансов (OR) и его 95%-ный доверительный интервал (OR 95% CI). При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок и достоверности выявленной корреляции рассчитывалась вероятность ошибки p (значимость при $p \leq 0,05$) с учетом введения поправки Бонферрони.

Результаты и обсуждение. При иммуногистохимическом анализе в образцах круглых и крестцово-маточных связок пациенток с ПГ коричнево окрашенные «глыбки» MMP1 и MMP2 наблюдали в экстрацеллюлярном матриксе, фибробластах связочного аппарата и в эндотелии сосудов.

Аналогичную тенденцию наблюдали в отношении визуализации маркера TIMP-1. Количественная оценка среднего уровня экспрессии MMP1 показала достоверно большее содержание окрашенных клеток и внеклеточного матрикса (ВКМ) у больных с ПГ в сравнении с показателем здоровых женщин: 4±1,2 балла против 2±0,8 балла ($p<0,05$).

Показатель экспрессии MMP2 при ПГ (6±0,3 балла) достоверно превышал уровень накопления фермента в контрольной группе (4±0,5 балла, $p<0,05$). Повышенная экспрессия MMP1 и MMP2 в маточно-крестцовых связках и вагинальных тканях при ПГ соответствует превалированию процессов деградации внеклеточного матрикса в условиях диспластического морфогенеза [13,14]. Данные результаты соответствуют представлениям, что в здоровых тканях экспрессия MMP и других протеаз не выражена и может быть обнаружена только при их ремоделировании, воспалительном процессе или высоком риске послеоперационного рецидива заболевания.

Уровень экспрессии TIMP-1 оказался снижен в сравнении с показателем в группе здоровых женщин: 1,5±0,5 балла против 4±0,7 балла соответственно ($p<0,05$). Полученные данные согласуются с наблюдением избыточной экспрессии MMP1, не уравновешиваемой показателем TIMP-1 в сравнении с контролем, причем дефицит ингибитора оставался неизменным вне зависимости от возраста и статуса менопаузы [10].

Логично согласиться, несмотря на некоторую вариабельность данных, объясняемую аспектами различий методологий исследований, что аномальный метаболизм белков ЭЦМ в органах малого таза с формированием дисбаланса между активностью MMP и их ингибиторов оказывает серьезное воздействие на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию, дифференциацию [12].Следовательно, MMP1 и MMP2 можно рассматривать как маркеры деградации коллагена. Нарушения экспрессии важнейших маркеров дезорганизации соединительной ткани при ПГ должны соответствовать экспрессии кодирующих белки генов, в частности семейства MMP и TIMP [7,8].

Результаты изучения частоты генотипов полиморфизмов в группах здоровых женщин и с ПГ представлены в таблице.

Установлено, что среди полиморфизмов *MMP3* с повышенным риском развития ПГ ассоциировался гомозиготный вариант *5A5A* ($\chi^2=6,7$; $p=0,008$; OR-2,6; CI 95% (1,3-5,3)), повышающий экспрессию данного гена, что доказывало его избыточное влияние на разрушение коллагена I типа или снижение биодеградирующей способности.

Частота инсерционно-делеционного полиморфизма 1171 5A>6A, влияющего на повышенную экспрессию гена *MMP3*, при ПГ была статистически значимо больше (0,54 против 0,45, $p=0,01$). Показатель аллеля 6A, обусловливающего низкую активность гена и, соответственно, протективную в отношении архитектоники СТ роль, оказался достоверно повышен у здоровых женщин (0,4) ($\chi^2=2,0$; $p=0,16$; OR-0,5; CI 95% (0,2-1,3)) в сравнении с группой пациенток, имеющих несостоятельность тазового дна (0,2). Низкая частота аллеля CC гена *MMP2*

Распределение генетических полиморфизмов MMP и TIMP по группам здоровых женщин и с ПГ

Gene	Polymorphismtype	Генотипы	Частота генотипов				Критерий различий χ^2	p	OR (CI 95%)
			больные		контроль				
MMP3	1171 del>T 5A>6A	5A5A	44	0,26	7	0,16	6,7	0,008*	2,6(1,3 -5,3)
		5A6A	91	0,54	20	0,45	6,3	0,01*	1,4 (0,7-2,8)
		6A6A	33	0,2	17	0,39	2,0	0,16	0,5 (0,2 –1,3)
MMP9	836/855 A>G	AA	80	0,48	23	0,52	4,3	0,6	1,2 (0,6-2,3)
		AG	68	0,4	14	0,32	1,3	0,96	1,5(0,7-2,9)
		GG	20	0,1	7	0,2	0,5	0,5	1,4 (0,5-3,6)
MMP9	1562 C>T	CC	73	0,43	25	0,57	2,5	0,11	1,7(0,9-3,3)
		CT	73	0,43	13	0,29	1,2	0,28	1,8(0,9-3,7)
		TT	22	0,13	6	0,14	0,01	0,92	1,0(0,4-2,8)
TIMP2	303 C>T 101 S	CC	59	0,35	23	0,52	4,3	0,04*	2,0 (1,0-3,9)
		CT	90	0,54	14	0,32	1,25	0,26	2,5 (1,2-4,9)
		TT	19	0,11	7	0,16	0,7	0,4	1,5 (0,6-3,8)
MMP2	735 C>T	CC	70	0,42	27	0,6	5,4	0,02*	2,2(1,1-4,4)
		CT	75	0,4	12	0,3	3,5	0,06	2,1(1,0-4,5)
		TT	23	0,1	5	0,1	0,16	0,7	1,2(0,4-3,5)

(735C>T) у больных ПГ давала основание рассматривать его как маркер препятствия тканевой биодеградации соединительного остова органов малого таза. Гетерозиготный генотип CT несколько чаще отмечали у больных с ПГ, однако статистически значимых отличий в сравнении с группой здоровых женщин выявлено не было (0,4 и 0,3). Частота генетических полиморфизмов *MMP9* (1562 C>T) в исследуемых группах достоверно не отличалась, несмотря на некоторое преобладание варианта CT у пациенток с ПГ (0,43 и 0,3) (p>0,05). Полиморфный вариант AG (локус rs 17576) гена *MMP9* (835/836) при ПГ несколько превосходил по встречаемости показатель в контрольной группе (0,4 против 0,32), однако без статистически значимых отличий. Результаты уступали данным об избыточном биодеградирующем влиянии фермента MMP9 на коллаген в присутствии аллелей AG и GG в исследовании тайваньских ученых [16], однако следует принимать во внимание методологию всех представленных по тематике научных работ. Мутантный аллель CT варианта rs 2277698 гена *TIMP2* встречался чаще у женщин с несостоятельностью тазового дна (0,54 и 0,32), однако статистическая значимость была установлена в отношении протективного генотипа CC, выявленного у половины здоровых женщин (0,52) и только у трети с ПГ (0,35) (χ^2=4,3; p=0,04; OR-2,0; CI 95% (1,0-3,9)). Тенденция к повышению активности фермента TIMP-2 в присутствии генетической детерминированности обусловливает дефицит молекулярного «протеста» торможению прогрессивной деградации внеклеточной матрицы на фоне замедления синтеза белков СТ. Снижение накопления TIMP-1 на фоне высокой экспрессии металлопротеиназ свидетельствует о важной в генезе ПГ роли нарушения динамического равновесия процессов синтеза, посттрансляционной трансформации и деградации ферментов в тканях связочного аппарата – КС и КМС больных, детализируя патобиохимию нарушений при тазовой дисфункции.

Заключение. Определение аллелей предрасположенности к несостоятельности тканей тазового дна следует считать вкладом в понимание патогенеза заболевания и использовать их как генетические маркеры частного проявления нДСТ. Детекция молекулярно-биологических особенностей тканевого ремоделирования, включающая генетические и иммуногистохимические предикторы, расширяет прогностические возможности риска рецидивов тазовой десценции после хирургической коррекции, способствуя выбору оптимальной технологии лечения.

Литература

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 527 с.

Baranov V.S. Genetic passport as a basis of individual and predictive medicine / V.S. Baranov. - SPb .: N-L publishing house, 2009. – 527 p.

2. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И. Кадурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.

Kadurina T.I. Hereditary collagenopathics (clinic, diagnostics, treatment and medical examination) / T.I. Kadurina. - SPb .: Nevsky Dialect, 2000. – 271 p.

3. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse / B. Chen, J. Yeh//J Urol. – 2011. – V.186, № 5. – P. 1768–72.

4. Association of MMP-1 promoter variant with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women / S.Vishwajit, J.Rohozinski, G.Badlani, K.Andersson // Annual Scientific Meeting of the International Continence Society (ICS) 2009. URL: http://www.ics.org/

5. Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse - a review of the current literature / M.H. Kerkhof, L. Hendriks, H.A. Brölmann // IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2009. – V. 20. – P. 461–474.

6. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? / S.E. Swift, S.B. Tate, J. Nicholas // Am J Obstet Gynecol. – 2003. – V.189, № 2. – P. 372–377.

7. Differential expression profiling of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors ofmetalloproteinases in females with or without pelvic organ prolapse / X. Wang, Y. Li, J. Chen [et al.] //Mol Med Rep. – 2014. – V.10. – N 4. – P. 2004–8.

8. Expression of matrix metalloproteinase-1 in round ligament and uterosacral ligament tissue from women with pelvic organ prolapse / A. Usta, K. Guzin, M. Kanter[et al.] //J MolHistol. – 2014. – V. 45. – N 3. – P. 275–81.

9. Expression of matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments tissue of women with genitalprolapse / M. Vulić, T. Strinić, D. Buković[et al.] // CollAntropol. – V. 34. – N 4. – P.1411–4.

10. Expression of matrix metalloproteinase2 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1,TIMP-2 and TIMP-3)in women with uterine prolapse but without urinary incontinence / C.C. Liang, H.Y. Huang, L.H. Tseng [et al.] //Eur J ObstetGynecolReprod Biol. – 2010. – V.153. – N 1. – P. 94–8.

11. Extracellular matrix proteases contribute to progression of pelvic organ prolapse in mice and humans / M. Budatha, S. Roshanravan, Q. Zheng [et al.] // J Clin Invest. - 2011. – N 121. – P. 2048–2059.

12. Gene expression and immunoreactivity of elastolytic enzymes in the uterosacral ligaments from women with uterine prolapse / C.C. Liang, H.Y. Huang, S.D. Chang // Reprod Sci. – 2012. – V.19. – N 4. – P. 354–9.

13. Increased expression of matrix metalloproteinase 2 in uterosacral ligaments is associated withpelvic organ prolapse / B. Gabriel, D. Watermann, K. Hancke, G. Gitsch [et al.] // IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2006. – V.17. – N 5. – P.478–82.

14. Increased matrix metalloproteinases-1,-9 in the uterosacral ligaments andvaginal tissue from women with pelvic organ prolapse / M. Dviri, E. Leron, J. Dreiher, M. Mazor [et al.] //Eur J ObstetGynecolReprod Biol. – 2011. – V.156. – N 1. – P. 113–7.

15. MalemudC.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview / C.J. Malemud // Front Biosci. – 2006. - V. 11. - P. 1696–1701.

16. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women / H.Y. Chen, W.Y. Lin, Y.H. Chen [et al.] //Eur J ObstetGynecolReprod Biol. – 2010. – V. 149. – N 2. – P.222–4.

17. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes / L. Campeau, I. Gorbachinsky, G.H. Badlani, K.E. Andersson // BJU Int. – 2011. – V.108. – N 8. – P. 1240–7.

18. Prediction model and prognostic index to estimate clinically relevant pelvic organ prolapse in a general female population / M.C. Slieker-ten Hove, A.L. Pool-Goudzwaard, M.J. Eijkemans [et al.] // IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2009. – V.20 – N 9. – P. 1013–1021.

19. The use of transvaginal synthetic mesh for anterior vaginal wall prolapse repair: a randomized controlled trial / C.A. Delroy, A. Castro Rde, M.M. Dias, P.C. Jr Feldner [et al.] // IntUrogynecol J. – 2013. – V. 24. – N 11. – P. 1899–907.