



АНАЛИЗ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА СИСТЕМЫ ЭЛАСТИЧЕСКИХ ВОЛОКОН RS2018736 A456C ГЕНА FBLN5 У ЖЕНЩИН С ПОСТГИСТЕРЭКТОМИЧЕСКИМ ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ

Шомиров Д.А., Надырханова Н.С.

ГУ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерство и гинекологии МЗ РУз

✓ *Резюме*

В статье представлено результаты молекулярно-генетических исследований гена rs2018736 A456C гена FBLN5 у женщин с постгистерэктомическим пролапсом гениталий. Обследованы 92 женщины в возрасте от 31 до 67 лет. Результаты исследования показали, аллель С и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5 являются значимыми маркерами повышенного риска развития ПГЭПГ у женщин узбекской популяции. ($P < 0.004$). ($\chi^2 = 27,30$; $p < 0,0006$; $OR = 10,81$; $95\%CI$ 2,35-49,68). Аллель А и функционально благоприятный генотип А/А являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2 = 30,84$; $p < 0,001$; $OR = 6,37$; $95\%CI$ 3,21 -12,63).

Ключевые слова: постгистерэктомический пролапс гениталий, ГППГЭ, генетика, A456C ген FBLN.

GISTEREKTOMIYADAN KEYINGI GENITAL PROLAPS BO'LGAN AYOLLARDA FBLN 5 RS2018736 A456CELASTIC TOLALAR TIZIMI GEN POLIMORFIZMINI TAHLILLASH

Shomirov D.A., Nadirhanova N.S.

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

✓ *Резюме*

Ushbu maqolada gisterektomiyadan keyingi genital prolapsda FBLN5 rs2018736 A456C genining molekulyar-genetik tadqiqot izlanishlardan iborat. 92ta ayollar, 31 yoshdan 67 yoshgacha bo'lgan ayollar tekshirilgan. Tadqiqot natijalari shuni ko'satadiki, FBLN genining C alleli va geterozigot/gomozigotli genotiplarning polimorfizmini O'zbekiston populyatsiyasidagi ayollarda gisterektomiyadan keyingi genital prolaps rivojlanishining hayf ko'satkichi bo'lishi mumkin. $P < 0.004$). ($\chi^2 = 27, 30$; $p < 0,0006$; $OR = 10,81$; $95\%CI$ 2,35-49,68). A alleli va A/A genotiplari patologiyadan ishonchli himoya belgisidir ($\chi^2 = 30,84$; $p < 0,001$; $OR = 6,37$; $95\%CI$ 3,21 -12,63).

Kalitli so'zlar: gisterektomiyadan keyingi genital prolaps, genetika, A456CFBLN geni.

ANALYSIS OF THE DETECTION OF POLYMORPHISMS IN THE ELASTIC FIBER SYSTEM GENE RS2018736 A456C OF THE FBLN GENE IN WOMEN WITH POSTHYSTERECTOMY GENITAL PROLAPSE

Shomirov D.A., Nadirhanova N.S.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology

✓ *Resume*

The article presents the results of molecular genetic studies of the rs2018736 A456C gene of the FBLN5 gene in women with posthysterectomy genital prolapse. 92 women aged 31 to 67 were examined. The results of the study showed that the C allele and hetero/homozygous genotypes of the rs2018736 A456C polymorphism of the FBLN 5 gene are significant markers of an increased risk of HPPGE in women of the Uzbek population. ($P < 0.004$). ($\chi^2 = 27.30$; $p < 0.0006$; $OR = 10.81$; $95\%CI$ 2.35-49.68). The A allele and the functionally favorable A/A genotype are reliable protective markers for the development of pathology ($\chi^2 = 30.84$; $p < 0.001$; $OR = 6.37$; $95\%CI$ 3.21 -12.63).

Key words: posthysterectomy genital prolapse, HPPGE, genetics, A456C FBLN gene.

Актуальность

В последнее время в практической медицине в структуре гинекологической заболеваемости одно из ведущих мест занимает генитальный пролапс, частота которого варьирует от 1,4 до 48,9%. [1-5; 7-9; 13,17]

Согласно исследованиям имеются случаи семейного характера и также отмечается расовые различия в распространенности пролапсов гениталий [1,12] описывают генетическую детерминированность пролапса гениталий.

Наиболее частыми патологическими изменениями, требующими хирургической коррекции после гистерэктомии являются опущения стенок влагалища и несостоятельность мышц тазового дна. Пролапс культи влагалища после гистерэктомии лапаротомным доступом у женщин, ранее не имевших пролапса гениталий, составляет 2-5%. Частота выпадения купола влагалища после гистерэктомии составляет 0,2-43% [2,7,11,14,16,19].

Следует отметить, что в структуре гинекологических вмешательств реконструктивно-пластические операции занимают ведущее третье место после доброкачественных опухолей гениталий и эндометриоза. Имеются более 300 способов хирургического лечения данной патологии путем влагалищным, абдоминальным, лапароскопическим или сочетанными доступами.

Однако, несмотря на разнообразие методов коррекции, до настоящего времени имеются данные о высокой частоте развития рецидивов от 6 до 38,7% случаев, что вызывает неудовлетворенность функциональными результатами операций [14,16,19].

Состояние соединительной ткани различных структур тазового дна во многом определяет патогенез развития опущения тазовых органов. Mechametal. (2013) было показано, что одним из ключевых белков соединительной ткани, участвующих непосредственно в синтезе и объединении эластического волокна, является матриксный белок фибулин-5 (FBLN-5). Полноценность эластического компонента соединительной ткани обеспечивает ее эластичность, растяжимость и упругость, что имеет важное значение как во время родов, так и послеродовом, восстановительном периоде [6,10,15,18].

С увеличением числа гистерэктомий во всем мире, в том числе и в Узбекистане, число пациенток с постгистерэктомическим пролапсом гениталий (ПГЭПГ) имеет тенденцию к росту, что требует пристального внимания и изучения со всех сторон.

В последнее время при многих гинекологических заболеваниях важное значение придается изучению молекулярно-генетических аспектов развития патологии. При этом решение вопросов патологии тазовых органов (ПТО) на сегодняшний день является актуальным – определение начальных признаков разрушения соединительной ткани (СТ), т.е. разрушение эластина как маркера начальных доклинических признаков развития патологии органов малого таза. Известно, СТ образовано из многочисленных клеток и межклеточного вещества – протеогликанов и гликопротеинов (т.е. адгезивных белков) и различных волокон коллагенового, эластичного, а также ретикулярного характера. Следует отметить, что эластичное волокно, которая богата стенка влагалища способствует поддержки упругости, растяжению под влиянием определенной силы.

Состояние эластических волокон - эластических цепей защищена снаружи гликобелками, микрофибриллами, включающие фибриллины (гены FBN1, FBN3), а также гены фибулины (FBLN1, FBLN2, FBLN15). Фибулин - это белки семейства теплового шока, которые осуществляют связь между эластиновой сердцевинной и микрофибриллами, и структуру эластических волокон. [15]

В связи с этим изучения патогенеза развития постгистерэктомического пролапса гениталий с учетом молекулярно-генетических аспектов развития патологии раскроет новые возможности первичной профилактики развития заболеваемости.

Целью исследования. Оценка выявляемости полиморфизмов гена системы эластических волокон rs2018736 A456C гена FBLN на риск развития патологии органов малого таза - развития постгистерэктомического пролапса гениталий.

Материал и методы

Нами обследованы 55 женщин с постгистерэктомическим пролапсом гениталий (ПГЭПГ) в возрасте от 30 до 67 лет. У всех пациенток проводились клинические, инструментальные, функциональные исследования. Для проведения молекулярно-генетических исследований были взяты цельная кровь в количестве 4 мл. У всех пациенток было получено письменное информированное согласие. Контрольную группу составили 37 пациенток соответствующего возраста.

В рамках исследования был проведен генетический анализ образцов биологической крови от 92 пациенток, представленных для определения генотипического полиморфизма гена FBLN 5, состоящего из аллелей A456C (rs2018736). Выделение ДНК/РНК из всех биологических образцов крови проводили с помощью набора «Рибо-преп» (Интерлабсервис, Россия).

Для выявления полиморфизма генотипа, состоящего из аллелей A456C (rs2018736) гена FBLN 5, из образцов ДНК были отобраны аллели-специфические праймеры от производителя.

Для генотипирования образцов ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были проведены исследования 92 образцов ДНК. Для этого 96-ячеечный автоматизированный усилитель «Applied Biosystems Veriti» был оптимизирован по следующей программе: начальная денатурация однократно при 180 сек 94°C, 94°C - 10 сек, 64°C - 10 сек, 72°C - 20 секунд в программе мы проделали эти указанные действия 40 раз, чтобы произошла полимеразная цепная реакция.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результат и обсуждение

Среди обследованных пациенток с ГППГЭ по возрасту от 31-40 лет составили – 9 из 55, 41-50 лет – 24, 51-60 лет – 12 и старше 60 лет – 10 женщин. Тогда как в контрольной группе без ГППГЭ в возрасте от 20-30 лет – 3, 31-40 лет – 4, 41-50 лет – 22, 51-60 лет – 5 и старше 60 лет – 3 пациентки соответственно.

Результаты молекулярно-генетических исследований гена (rs2018736) A456C гена FBLN 5 показали, что функциональный аллель А в контрольной группе женщин без ГППГЭ встречался в 79,7% случаев (59/74), а в основной группе женщин с ГППГЭ аллель А встречался - в 38,2% случаев (42/110), что в 2,08 раз было ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi^2=30,84$; $p < 0,001$; OR=0,16; 95%CI 0,08-0,31). Тогда как нефункциональный (мутантный) аллель «С» выявлялся в 68 случаях – в группе женщин с ГППГЭ, что составило 61,8% (68/110), тогда как в группе контрольных лиц без ГППГЭ мутантный аллель Сопределялся в 15 случаях (15/74), что составило 20,3%. ($\chi^2=30,84$; $p < 0,001$; OR=6,37; 95%CI 3,21 -12,63); (таблица 1)

Таблица 1. Частота распределения генотипов полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5 в группах с ГППГЭ и контроля.

Группы		Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
		А		С		А/А		А/С		С/С	
		n*	%	n*	%	n	%	n	%	n	%
1	Контрольная группа без ГППГЭ n=37 (74)	59	79,7	15	20,3	24	64,8	11	29,7	2	5,4
2	Женщины с ГППГЭ n=55 (110)	42	38,2*	68	61,8*	8	14,5*	26	47,3*	21	38,2*

n – число обследованных пациентов; *n** – число исследованных аллели; * – показатель достоверности по отношению к контрольной группы ($P < 0,05$)

Результаты анализов частоты встречаемости аллелей исследуемых полиморфизмов гена FBLN 5 среди пациенток с ГППГЭ и контрольной группы женщин статистически достоверно отличается. ($P < 0,05$)

Полученные данные говорят о том, что полученное высокое значение отношения шансов ($OR=6,37$), указывают на зависимость ассоциации между мутантным аллелем «С» полиморфизма (rs2018736) гена FBLN 5 и постгистерэктомическим пролапсом гениталий. (Таблица 1).

Анализ ассоциации полиморфизме генотипов гена FBLN 5 у обследованных пациенток показал отличительные особенности. (таблица 1).

Так, благоприятные генотипы А/А гена FBLN 5 в контрольной группе пациенток встречался 64,8% (24/37) случаях, тогда как в основной группе данный генотип определялся - 14,5% (8/55) случаях, что в 4,5 раз меньше по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). ($\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; $OR=0,09$; 95% CI 0,03- 0,25).

Гетерозиготный генотип А/С ассоциации полиморфизма rs2018736 А456С гена FBLN 5 встречался в основной группе пациенток с ГППГЭ у 26 пациенток, что составило 47,3 % случаев. Тогда как у пациенток контрольной группы данный генотип А/С встречался 11 женщин , что составило 29,7% случаев соответственно, что в 1,6 раз было ниже по сравнению с основной группой. ($P < 0,05$) ($\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; $OR=2,12$; 95% CI 0,88-5,12). (таблица 2)

Таблица 2. Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2018736 А456С гена FBLN 5 в основной и контрольной группах женщин.

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель А	42	59	$\chi^2=30,84$; $p < 0,001$; $OR=6,37$; 95% CI 3,21 -12,63
Аллель С	68	15	
Генотип А/А	8	24	$\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; $OR=0,09$; 95% CI 0,03- 0,25
Генотип А/С	26	11	$\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; $OR=2,12$; 95% CI 0,88-5,12
Генотип С/С	21	2	$\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; $OR=10,81$; 95% CI 2,35-49,68

Тогда как неблагоприятный гомозиготный вариант С/С rs2018736 А456С гена FBLN 5 встречался у 21 пациенток в основной группе, что составило 38,2% (21/55), а в контрольной группе данный генотип встречался у 2 из 37, что составило 5,4% случаев (5/37) соответственно. ($\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; $OR=10,81$; 95% CI 2,35-49,68).

Учитывая то факт, что в основной группе женщин с ГППГЭ отмечается высокая выявляемость неблагоприятного гомозиготного варианта С/С гена FBLN 5 и превышает в 7,07 раз показатели контрольных лиц, полученные данные могут говорить о том, что носительство гомозиготного генотипа полиморфизма rs2018736 А456С гена FBLN5 может явиться фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 7,1 раз ($OR=10,81$) (таблица 2.)

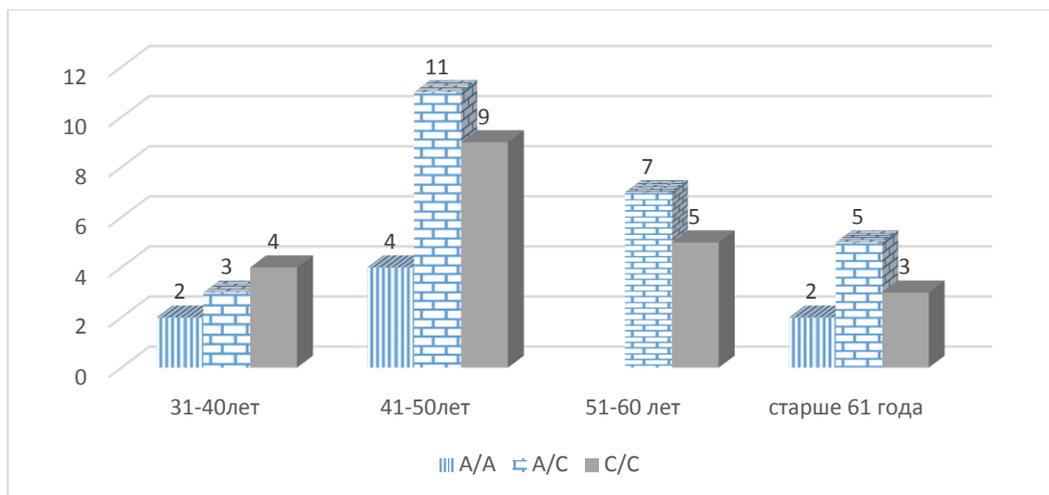


Рис.1. Показатели выявляемости генотипов гена FBLN 5 с учетом возраста женщин с ГППГЭ (абс).

Нами проанализирована выявляемость ассоциации полиморфизма генотипов гена FBLN 5 с учетом возраста пациенток в основной группе. Как следует из рисунка, гетерозиготный A/C и неблагоприятный вариант C/C генотипов наиболее часто выделялись в возрасте активно-трудоспособном возрасте – 41- 50 лет (11 и 9 соответственно). Однако интересным моментом является выявляемость неблагоприятного гомозиготного варианта C/C гена FBLN 5 в возрасте 31-40 лет – у 4 пациенток.

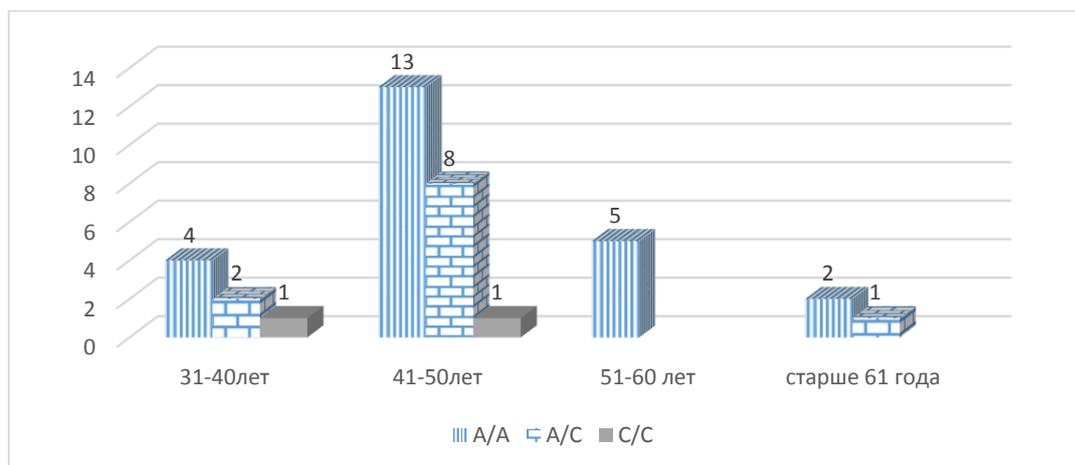


Рис.2. Показатели выявляемости генотипов гена FBLN 5 с учетом возраста женщин контрольной группы без ГППГЭ (абс).

Как следует из рисунка, в контрольной группе пациенток без ГППГЭ гетерозиготный A/C и неблагоприятный C/C гомозиготный вариант генотипов гена FBLN 5 в возрасте от 31-40 лет выявлялся - у 3 пациенток и у 9 – в возрасте 41-50 лет.

Полученные данные свидетельствует о том, что неблагоприятный аллельный вариант С гена FBLN 5 выявляется почти во всех возрастах, однако наиболее часто выделялся во взрослом контингенте в возрасте старше 50 лет. Риск развития ГППГЭ наиболее часто отмечается во взрослом контингенте, однако отмечаемый показатель выявляемости неблагоприятного аллельного варианта в молодом–активном возрасте требует пристального внимания со стороны акушер-гинекологов.

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований показали, что возможную связь неблагоприятного вариантного аллеля «С» полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5, приводящего к замене А на С в положении 456 аминокислотной последовательности, с развитием постгистерэктомическим пролапсом гениталий у женщин.

Установлено, что риск развития ГППГЭ у женщин в случае наличия в геноме С вариантного аллеля полиморфизма увеличен в 6,4 раза (OR=6,37).

Следует отметить, что гетерозиготный генотип А/С полиморфизма rs2018736 А456С гена FBLN 5 является генетической детерминантой, являющиеся фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 2 раза (OR=2,12). Полученные данные требует пристального внимания со стороны врачей акушер-гинекологов.

Согласно литературным данным, популяционная частота встречаемости различных аллельных вариантов и генотипов полиморфных генов могут быть непостоянной величиной, так как находится под влиянием различных динамических факторов, участвующие в создании генетической структуры популяции. При этом важность представляется оценка ожидаемой и наблюдаемой частоты генотипов изучаемых полиморфных генов, потенциально ассоциированных с развитием и патогенезом заболеваний, что можно определить в соответствии распределения частот равновесию Харди-Вайнберга (ХВ).

Таблица 3. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs2018736 А456С гена FBLN 5 в основной группе женщин с ГППГЭ.

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	Наблюдаемая	ожидаемая		
A/A	14,5	41,6	0,0	1
A/C	47,27	45,8	0,0	
C/C	38,18	12,6	0,0	
Всего	100,00	100,00	0,0	

Как следует из таблицы 3, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизм rs2018736 А456С гена FBLN 5 в основной группе пациенток наблюдаемая частота генотипов А/А встречалась в 14,5%, гетерозиготные генотипы А/С – 47,03% и гомозиготные С/С – 38,2% соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов группы А/А – 41,6%, гетерозиготная - А/С- встречали в 45,8%, а гомозиготные С/С – в 12,6% случаев.

Тогда как в группе контроле, наблюдаемая и ожидаемая частота функциональных генотипов А/А гена FBLN 5 встречалась в 64,8% и 58,3% случаев соответственно, а гетерозиготные варианты генотипов А/С – 29,7% и 36,14%, а гомозиготные неблагоприятные варианты С/С 5,4 и 5,6% случаев соответственно (таблица 4).

Таблица 4. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма rs2018736 А456С гена FBLN 5 в контрольной группе:

Генотипы	частота генотипов		χ^2	Р
	Наблюдаемая	ожидаемая		
A/A	64,8	58,3	0,03	0,86
A/C	29,7	36,14	0,323	
C/C	5,41	5,6	0,041	
Всего	100,00	100,00	0,39	

Сравнительный анализ ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов данного полиморфизма выявлено отсутствие статистически значимого отклонения показателей ($P>0.05$) во всех исследуемых группах, что указывает на соответствие наблюдаемой генотипов в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга.

Изучение генетической структуры данного маркера, выявило сравнительно высокий уровень ожидаемой гетерозиготности А/С в контрольной и основной группе пациенток (36,14% и 45,8%

соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о возможности высоких частотах ожидаемых гетерозигот в контрольной группе, а не рассчитанных фактически гетерозигот.

С учетом соответствия наблюдаемой доли генотипов полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5 в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга, проведенное нами исследование свидетельствует о возможной связи функционально неблагоприятного аллели «С», приводящего к замене А на С в положении 456 аминокислотной последовательности, с риском развития ГППГЭ после родов. При этом, риск развития ГППГЭ в случае наличия в геноме вариантного аллели С полиморфизма увеличивается в риск в 7 раз (OR=7,22).

Выводы

Таким образом, аллель С и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5 являются значимыми маркерами повышенного риска развития ГППГЭ у женщин узбекской этнической популяции. ($P < 0.004$). ($\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; OR=10,81; 95% CI 2,35-49,68). Аллель А и функционально благоприятный генотип А/А являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2=30,84$; $p < 0,001$; OR=6,37; 95% CI 3,21 -12,63).

Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что исследование частоты распределения аллелей полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5 в выборке женщин основной группы и в популяционной выборке (контроль) показало, что благоприятный (функциональный) аллель А в контрольной группе женщин без ГППГЭ встречался в 79,7% случаев (59/74), а в основной группе женщин с ГППГЭ аллель А встречался - в 38,2% случаев (42/110), что в 2,08 раз было ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi^2=30,84$; $p < 0,001$; OR=0,16; 95% CI 0,08-0,31). Тогда как нефункциональный (мутантный) аллель «С» выявлялся в 68 случаях - в группе женщин с ГППГЭ, что составило 61,8% (68/110), тогда как в группе контрольных лиц без ГППГЭ мутантный аллель С определялся - в 15 случаях (15/74), что составило 20,3%. ($\chi^2=30,84$; $p < 0,001$; OR=6,37; 95% CI 3,21 -12,63);

Гетерозиготный генотип А/С ассоциации полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5 встречался в основной группе пациенток с ГППГЭ у 26 пациенток, что составило 47,3 % случаев. Тогда как у пациенток контрольной группы данный генотип А/С встречался 11 женщин, что составило 29,7% случаев соответственно, что в 1,6 раз было ниже по сравнению с основной группой. ($P < 0,05$) ($\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; OR=2,12; 95% CI 0,88-5,12).

Неблагоприятный гомозиготный вариант С/С rs2018736 A456C гена FBLN 5 встречался у 21 пациенток в основной группе, что составило 38,2% (21/55), а в контрольной группе данный генотип встречался у 2 из 37, что составило 5,4% случаев (2/37) соответственно. ($\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; OR=10,81; 95% CI 2,35-49,68).

Учитывая то факт, что в основной группе женщин с ГППГЭ отмечается высокая выявляемость неблагоприятного гомозиготного варианта С/С гена FBLN 5 и превышает в 7,07 раз показатели контрольных лиц, полученные данные могут говорить о том, что носительство гомозиготного генотипа полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN5 может явиться фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 7,1 раз (OR=10,81).

Таким образом, аллель С и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма rs2018736 A456C гена FBLN 5 являются значимыми маркерами повышенного риска развития ГППГЭ у женщин узбекской этнической популяции. ($P < 0.004$). ($\chi^2=27,30$; $p < 0,0006$; OR=10,81; 95% CI 2,35-49,68). Аллель А и функционально благоприятный генотип А/А являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2=30,84$; $p < 0,001$; OR=6,37; 95% CI 3,21 -12,63).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Атоян М.Р. Генетические детерминанты пролапсов гениталий и недержания мочи у женщин: /Дис... канд. мед. наук. М., 2005. - 128 с.
2. Баранов В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб., 2009. 528 с.
3. Багаев, В.М. Опушение, выпадение матки и влагалища / В.М. Багаев, А.М. Авдеев // Фельдшер и акушерка. 1976. - № 4. - С. 30-32.

4. Баисова, Э.И. Выбор метода оперативного лечения пролапса матки: /Дис. . канд. мед. наук. М., 1999. - 94 с.
5. Буянова, С.Н. Принципы выбора метода хирургической коррекции пролапса гениталий и недержания мочи / С.Н. Буянова // Мать и дитя: матер. П-го Рос. форума. М., 2000. - С. 191-192.
6. Гинекология по Эмилю Новаку. /М.: Практика, 2002. - 896 с.
7. Глебова, Н.Н. Опущение и выпадение внутренних гениталий женщины / Н.Н. Глебова, В.Б. Трубин, А.С. Латыпов, Т.Б. Трубина. Уфа, 1997. -С. 93-95.
8. Демиелинизирующая невропатия Шарко-Мари-Тута, связанная с мутациями FBLN5. Сафка Брозкова Д. и др. // Eur J Neurol, 2020, декабрь, PMID 32757322
9. Колесникова Е.И. Отдаленные результаты профилактики постгистерэктомиического выпадения купола влагалища у пациенток с пролапсом гениталий. /Дисс. Канд.мед наук. - 2006. – 146 с.
10. Мамаева А.В. Клиническое прогнозирование и возможности профилактики постгистерэктомиического пролапса гениталий. /Дисс. Канд.мед наук. -2007. – 174 с.
11. Ромих, В.В. Современные методы уродинамической диагностики недержания мочи у женщин / В.В. Ромих, А.В. Сивков // Акушерство и гинекология. 2005. - № 5. - С. 53-56.
12. Смольнова, Т.Ю. Пролапс гениталий — следствие травматических родов или генерализованной дисплазии соединительной ткани? / Т.Ю. Смольнова, С.В. Савельев, Л.И. Титченко, В.Л. Гришин, Н.И. Яковлева // Акушерство и гинекология. -2001. -№ 4. С. 33-37.
13. Тарабанова, О.В. Петлевые операции (TVT, TOT) при стрессовом недержании мочи у гинекологических больных: /Дис... канд. мед. наук. -М., 2005.- 107 с.
14. Фибулин-5 защищает внеклеточный матрикс хондроцитов, ингибируя сигнальный путь Wnt/ β -катенин, и облегчает остеоартрит. Гаодж . Б. и др. . Eur Rev Med Pharmacol Sci, май 2020 г. PMID 32495858
15. Beer, M. Surgical techniques for vault prolapse: a review of the literature / M. Beer, A. Kuhn // Eur. J. Obstet. Gynaec. Reprod. Biol. 2005. -Vol. 119, №2.-P. 144-155.
16. Bonetti, T.R. Listening to "felt needs": investigating genital prolapse in western Nepal / T.R. Bonetti, A. Erpelding, L.R. Pathak // Reprod. Health Matters. 2004. - Vol. 12, № 23. - P. 166-175.
17. Characterizing and reporting pelvic pelvic floor defects: the revised New York classification system / R.J. Scotti, R. Flora, W.M. Greston et al. // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfiunct. 2000. - Vol. 11, № 1. - P. 48-60.
18. Mawajdeh, S.M. Prevalence and risk factors of genital prolapse. A mul-ticenter study / S.M. Mawajdeh, R.J. Al-Qutob, A.M. Farag // Saudi. Med. J. -2003.-Vol. 24, №2.-P. 161-165.
19. Nygaard, I. E. Abdominal Sacrocolpopexy: A Comprehensive Review / I. E. Nygaard, R. McCreery, L. Brubaker, A. Connolly, G. Cundiff, A. M. Weber, H. Zyczynski // Obstet. Gynecol. 2004. - Vol. 104, № 9. -P. 805-823

Поступила 09.07.2022