

Значимость полиморфизма гена *COL1A1* в развитии пролапса тазовых органов у женщин детородного возраста

М.С. Селихова¹, Г.В. Ершов², А.Г. Ершов¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² АО «Многопрофильный медицинский центр «СОВА»
400005, г. Волгоград, пр. Ленина, 59б

Резюме

Пролапс тазовых органов (ПТО) представляет собой хроническое, медленно прогрессирующее заболевание. Одним из наиболее значимых факторов риска формирования опущений и выпадений внутренних половых органов являются заболевания соединительной ткани. Коллаген I типа – наиболее распространенный белок межклеточного вещества соединительной ткани, мутация кодирующего его гена *COL1A1* приводит к синтезу дефектного белка. Целью нашего исследования было изучить значимость полиморфизма гена *COL1A1* в развитии ПТО и в возникновении рецидивов заболевания у прооперированных пациенток разных возрастных групп. **Материал и методы.** В исследование вошли 68 пациенток с верифицированным опущением тазовых органов, разделенных на две возрастные группы ($n = 34$ в каждой): в первую вошли женщины в возрасте 23–45 лет, во вторую – в возрасте 46–72 лет. У всех пациенток оценивалось наличие проявлений недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ), проводилось лабораторное исследование полиморфизма гена *COL1A1* и определение уровня С-терминального пептида коллагена I типа (β -CrossLaps) в венозной крови. **Результаты и их обсуждение.** У 86,8 % обследованных выявлены клинические признаки НДСТ. Статистический анализ свидетельствует о наличии взаимосвязи частоты их обнаружения и тяжести проявлений с возрастом: возраст пациенток со средней и тяжелой НДСТ (38 [37; 41] лет, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) был статистически значимо меньше, чем женщин с легкой степенью (45,5 [38; 62] года; $p < 0,001$) и без признаков НДСТ (56 [48; 65] лет; $p < 0,001$). Статистически значимых различий по полиморфизму гена *COL1A1* между пациентками в возрасте до 45 (группа 1) и старше 45 лет (группа 2) не получено ($p = 0,25$). У женщин с рецидивами ПТО после оперативного лечения реже встречался полиморфизм G/G ($p < 0,001$) и чаще – G/T ($p = 0,04$). Уровень β -CrossLaps был выше нормативного показателя у 8,8 % обследованных женщин, в двух случаях выявленных гетерозиготных (G/T) полиморфизмов отмечался его значительный подъем. ROC-анализ, выполненный с целью выявления взаимосвязи возраста, полиморфизма гена *COL1A1*, признаков НДСТ и уровня β -CrossLaps, указывает на эффективность комплексного применения данных показателей как предикторов развития ПТО у женщин репродуктивного периода. **Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют предполагать, что особенности полиморфизма гена *COL1A1*, уровень β -CrossLaps могут служить предикторами развития ПТО у женщин репродуктивного возраста с клиническими проявлениями признаков НДСТ. Комплекс данных показателей позволяет разработать прогностическую модель ранней манифестации ПТО.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, рецидивы, недифференцированные дисплазии соединительной ткани, полиморфизм гена коллагена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ершов А.Г., e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Для цитирования: Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Значимость полиморфизма гена *COL1A1* в развитии пролапса тазовых органов у женщин детородного возраста. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(2):130–136. doi: 10.18699/SSMJ20240216

The importance of polymorphism of the *COL1A1* gene in the development of pelvic organ prolapse in women of childbearing age

M.S. Selikhova¹, G.V. Ershov², A.G. Ershov¹

¹ Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400066, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1

² Medical Multidisciplinary Center "SOVA"
400005, Volgograd, Lenina ave., 59b

Abstract

Pelvic organ prolapse (POP) is a chronic slowly progressive disease. One of the most significant risk factors for the formation of omissions and prolapses of the internal genitalia is connective tissue diseases. Type I collagen is the most common protein of the intercellular substance of connective tissue, mutation of the *COL1A1* gene encoding it leads to the synthesis of a defective protein. The aim of our study was to investigate the significance of *COL1A1* gene polymorphism in POP development and in the occurrence of relapses of the disease in operated patients of different age groups. **Material and methods.** The study included 68 patients with verified pelvic organ prolapse, divided into two age groups ($n = 34$ in each): the first group included women aged from 23 to 44 years, the second – aged from 46 to 72 years. In all patients, the presence of manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) was assessed, a laboratory study of the polymorphism gene *COL1A1* was conducted and the content of type 1 C-terminal collagen peptide (β -CrossLaps) in venous blood was measured. **Results and discussion.** 86.8 % of the examined patients had clinical signs of UCTD. Statistical analysis indicates that there is a relationship of the frequency of UCTD detection and severity of manifestations with age: the age of the patients with moderate to heavy UCTD (38 [37; 41] years, median [lower quartile; upper quartile]) was statistically significantly lower than that of the women with light degree (45.5 [38; 62] years; $p < 0.001$ years) and without UCTD (56 [48; 65] years; $p < 0.001$). There were no statistically significant differences in the polymorphism of the *COL1A1* gene between patients under 45 (1 group) and over 45 (2 group) ($p = 0.25$), however, there is a tendency to decrease the frequency of G/G and increase T/T types of polymorphism in women of reproductive age. In patients with recurrent POP after surgical treatment, G/G polymorphism was less common ($p < 0.001$) and G/T was more common ($p = 0.04$). The level of β -CrossLaps was higher than the normative level in 8.8 % of the examined women; in 2 cases of identified heterozygous (G/T) polymorphisms, its significant rise was noted. ROC analysis performed to identify the relationship between age, gene *COL1A1* polymorphism, signs of UCTD and the level of β -CrossLaps indicates the effectiveness of the integrated use of these indicators as predictors of POP development in women of the reproductive period. **Conclusions.** The results of the study suggest that the features of gene *COL1A1* polymorphism, the level of β -CrossLaps can serve as predictors of the development of POP in women of reproductive age with clinical manifestations of signs of UCTD. Complex of these indicators allows to develop a prognostic model of POP early manifestation.

Key words: pelvic organ prolapse, relapses, undifferentiated connective tissue dysplasia, collagen gene polymorphism.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Ershov A.G., e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Citation: Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G. The importance of polymorphism of the *COL1A1* gene in the development of pelvic organ prolapse in women of childbearing age. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(2):130–136. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240216

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) – это патологический процесс, при котором происходит опущение тазового дна и органов малого таза. Генитальный пролапс рассматривается как грыжа в области влагалищного входа, этиология которой имеет многофакторный характер. ПТО сохраняет свою актуальность на протяжении многих лет. Данная патология занимает третье место в структуре причин хирургических вмешательств у женщин, уступая лишь новообразованиям половых органов и эндометриозу. Согласно мировым данным, от 2,9 до 53 % женщин отмечают те или иные проявления ПТО [1–4]. Частота ПТО среди пациенток гинекологических отделений стацио-

наров достигает 28,0–38,9 % [5–7]. До 47 % больных ПТО – это женщины трудоспособного возраста, зачастую заболевание манифестирует еще в репродуктивном возрасте и носит прогрессирующий характер [8]. В ближайшем будущем ожидается увеличение количества женщин, имеющих патогенетическую предрасположенность для развития генитального пролапса с последующим нарушением функции тазовых органов [9–11]. В настоящее время в развитии данного заболевания большая роль отводится ожирению, повышению внутрибрюшного давления [12–16], осложненному течению беременности и родов, акушерской травме и родам крупным плодом [17–20].

На генетическую предрасположенность к ПТО указывает семейный характер заболевания и

наличие дисплазии соединительной ткани как одного из факторов риска [21], которая является системным нарушением развития соединительной ткани. Данная патология объединяет ряд наследственных синдромов (Марфана, Стиклера и т.д.) и вариант дисплазии с проявлениями, не укладывающимися в клиническую картину генных синдромов (так называемые недифференцированные дисплазии соединительной ткани, НДСТ) [22]. По данным литературы, развитие ряда вариантов НДСТ связано с системной врожденной неполноценностью соединительной ткани вследствие генетически обусловленных дефектов синтеза коллагена [23, 24]. В результате изменяется соотношение коллагенов с увеличением в тканях и органах доли незрелого коллагена с последующим формированием дефектов волокнистых структур и основного вещества соединительнотканного компонента органов и тканей организма с нарушением их функции [25].

Ген *COL1A1* расположен на длинном плече 17-й хромосомы (17q21.31-q22.05), имеет размер 18000 пар нуклеотидов, кодирует про- α -1-цепь коллагена I типа (наиболее распространенного белка межклеточного вещества соединительной ткани) [26]. Молекулы коллагена состоят из трех полипептидных цепей, закрученных в спирали; полиморфизм с.104-441 G>T в гене *COL1A1* приводит к нарушению нормального соотношения субъединиц, что является причиной ухудшения механических свойств коллагена. Вследствие этого носители варианта 104-441T в большей степени подвержены патологии соединительной ткани. Группу высокого риска также составляют женщины в постменопаузальном периоде.

С-терминальный пептид коллагена I типа сыроворотки крови (β -CrossLaps) – продукт деградации коллагена I типа. В норме малые фрагменты коллагена, образующиеся при его разрушении, поступают в кровь и выводятся с мочой. Входящая в состав С-терминальных телопептидов альфа-аспарагиновая кислота конвертируется в β -форму (β -CrossLaps). Такие изомеризованные телопептиды являются специфичными продуктами деградации коллагена I типа и не подвергаются дальнейшему катаболизму.

Цель исследования – изучить значимость полиморфизма гена коллагена I типа (*COL1A1*) в развитии пролапса органов малого таза и в возникновении рецидивов заболевания у прооперированных пациенток разных возрастных групп.

Материал и методы

Обследованы 68 пациенток с верифицированным диагнозом ПТО, поступивших на опе-

ративное лечение в гинекологические отделения г. Волгограда в период с 2022 по 2023 г. (ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7», АО «Многопрофильный медицинский центр «СОВА»). В зависимости от возраста женщины были разделены на две равновеликие группы: в первой группе возраст пациенток составлял от 23 до 44 лет ($36,0 \pm 1,9$ года), во второй – от 46 до 72 лет ($63,0 \pm 2,3$ года). Возраст прооперированных по поводу ПТО пациенток составил $52 \pm 4,7$ года. Особое внимание уделялось семи (10,3 %) пациенткам с рецидивом ПТО, у которых подробно изучались объем и способ хирургической коррекции в анамнезе. Обследование и ведение пациенток проводились в соответствии с регламентирующими рекомендациями по специальности «акушерство и гинекология». Кроме этого у всех женщин оценивалось наличие проявлений НДСТ по критериям Т.Ю. Смольновой от 2003 г. [27]: легкая степень тяжести присваивалась пациенткам с суммой баллов до 9, средняя – от 10 до 16, тяжелая – 17 баллов и более.

Дополнительно у всех пациенток исследован полиморфизм гена *COL1A1* и определено содержание β -CrossLaps в венозной крови. Полиморфизм гена *COL1A1* изучали методом мультиплексной лигазной реакции (multilex ligation-dependent probe amplification, MLPA) с использованием генетического анализатора ABI Prism3130XL (Applied Biosystems, США), термоциклера C1000 (Bio-Rad, США), электрофоретической камеры VE-20 (Хеликон, Польша). Уровень β -CrossLaps в венозной крови измеряли путем электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью иммунохимического анализатора модуль COBAS e 601 (COBAS, Германия), референсные значения для женщин 15–55 лет – менее 0,573 нг/мл, старше 55 лет – менее 1,008 нг/мл. Исследование проводилось в ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Результаты интерпретировал врач-генетик.

Статистическая обработка данных проведена на языке Python с использованием среды разработки Jupyter notebook и библиотек pandas, scikit-learn, scipy. Для сравнения количественных данных применен дисперсионный анализ ANOVA, при обнаружении статистически значимых различий проводился апостериорный тест Тьюки. Для анализа частотного распределения использован точный тест Фишера, сравнение отдельных частот и долей выполнено при помощи биномиального теста. В качестве меры связи между переменными рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. ROC-анализ проведен с построением модели классификации, для раз-

биения на классы использовался алгоритм SVM (метод опорных векторов) после масштабирования данных. Качество модели оценивалось после расчета площади под ROC-кривой AUC.

Результаты и их обсуждение

У большинства (86,8 %) обследованных выявлены клинические признаки НДСТ: у 84,7 % отмечалась легкая степень синдрома НДСТ, у 13,6 % – средняя, у 1,7 % – тяжелая степень проявления НДСТ. Только у 9 пациенток с верифицированным диагнозом ПТО, требующего оперативного лечения, не было признаков НДСТ. Статистический анализ свидетельствует о наличии взаимосвязи частоты их обнаружения и тяжести проявлений с возрастом: возраст 8 пациенток со средней и тяжелой НДСТ (38 [37; 41] лет, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) был статистически значимо меньше, чем 51 женщины с легкой степенью (45,5 [38; 62] года; $p < 0,001$) и 9 человек без признаков НДСТ (56 [48; 65] лет; $p < 0,001$).

В первой группе обследованных, куда вошли пациентки до 45 лет, средняя и тяжелая степень НДСТ диагностирована в семи случаях (20,6 %), легкая – в 25 (73,5 %), и только у двух (5,9 %) женщин клинические проявления НДСТ отсутствовали. Несколько иная картина была в группе обследованных старше 45 лет: частота выявления легких проявлений дисплазии была такой же, у каждой пятой проявлений не было, а среднетяжелая и тяжелая формы выявлены только у двух больных ($p = 0,04$). Полученные данные говорят о том, что у женщин с клиническими проявлениями НДСТ можно прогнозировать более раннее проявление ПТО ($r = -0,28$, $p = 0,02$).

Наиболее распространенным критерием НДСТ является варикозная болезнь, которая у 14 женщин (4,79 %) сопровождалась развитием хронической венозной недостаточности с трофическими нарушениями и потребовала оперативного лечения. Грыжи, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, следствием которых было нарушение функции органов (3 балла), отмечались в анамнезе у 21 (30,9 %) женщины. Обращает на себя внимание тот факт, что 46 (67,6 %) женщин указали на наличие в анамнезе пролапса гениталий и грыж у родственников I линии.

При анализе результатов исследования полиморфизма гена COL1A1 выяснилось, что он встречается у каждой третьей (29,4 %) обследованной: в 85 % наблюдался гетерозиготный полиморфизм (G/T), в 15 % случаев – гомозиготный

(G/G и T/T). Статистически значимых различий в разных возрастных группах не получено ($p = 0,25$) (рис. 1). Уровень β -CrossLaps был повышен почти у каждой десятой (8,8 %) из обследованных женщины. В двух случаях выявленных гетерозиготных (G/T) полиморфизмов отмечался его значительный подъем: 1,169 и 1,300 нг/мл при норме для данного показателя до 1,008 нг/мл.

При сопоставлении лабораторно выявленного полиморфизма гена COL1A1 и степени выраженности НДСТ статистически значимой взаимосвязи не выявлено. Всего отмечено 12 (8,2 %) случаев сочетания проявлений НДСТ и полиморфизма гена COL1A1. У 10 женщин гетерозиготный полиморфизм сопровождался легкой степенью проявления дисплазии, в одном случае он сочетался со средней степенью тяжести проявления НДСТ. Только в одном случае гомозиготного полиморфизма гена COL1A1 (T/T) выявлена легкая степень НДСТ. При этом у пациентки с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани не было ни полиморфизма, ни повышенного уровня β -CrossLaps. Анализ зависимости между переменными «возраст», «степень НДСТ», «тип полиморфизма» и «содержание β -CrossLaps» позволил обнаружить лишь значимую корреляцию возраста и степени НДСТ ($r = -0,28$, $p = 0,02$).

Дополнительно выполнен анализ показателей пациенток, которые поступили на повторное оперативное лечение (таблица). Установлено, что среди женщин с рецидивами ПТО была статистически значимо меньше доля лиц с генотипом G/G и больше – с генотипом G/T. Полученные данные

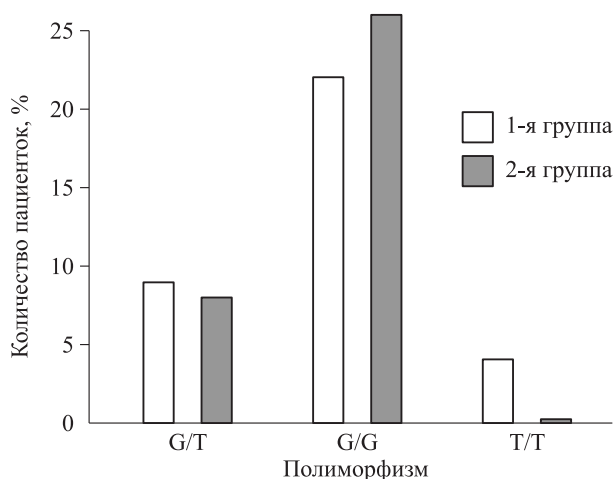


Рис. 1. Полиморфизм гена COL1A1 у пациенток в возрасте до 45 лет (1-я группа) и старше 45 лет (2-я группа).

Fig. 1. Polymorphism of gene COL1A1 in patients under 45 years (group 1) and over 45 years (group 2)

Показатели пациенток с рецидивом ПТО после оперативного лечения

Indicators of patients with recurrent POP after surgical treatment

Показатель	Рецидив есть ($n = 7$)	Рецидива нет ($n = 61$)	p
Возраст, n			
23–45 лет	3	31	1,0
46–72 года	4	30	1,0
Возраст, лет	48 [39,5; 58,5]	44 [37; 62]	0,91
НДСТ, n (%)			
отсутствуют	1 (14,3)	8 (23,5)	1,0
легкая степень	5 (71,4)	45 (53)	0,24
средняя и тяжелая	1 (14,3)	8 (23,5)	1,0
Полиморфизм, n (%)			
G/G	3 (42,9)	45 (73,8)	< 0,001
G/T	4 (57,1)	13 (21,3)	0,04
T/T		3 (4,9)	1,0
Уровень β -CrossLaps			
Норма	7 (100)	55 (90,2)	1,0
Выше нормы	0 (0)	6 (9,8)	1,0

позволяют предположить, что особенности полиморфизма могут быть ассоциированы с риском развития рецидива.

Проведен ROC-анализ с целью выявления взаимосвязи возраста, полиморфизма гена *COL1A1*, признаков НДСТ и уровня β -CrossLaps, указывающий на эффективность комплексного применения данных показателей как предикторов развития ПТО у женщин репродуктивного периода (рис. 2). Площадь под кривой AUC составила 0,904, качество прогностической модели оценено как высокое.

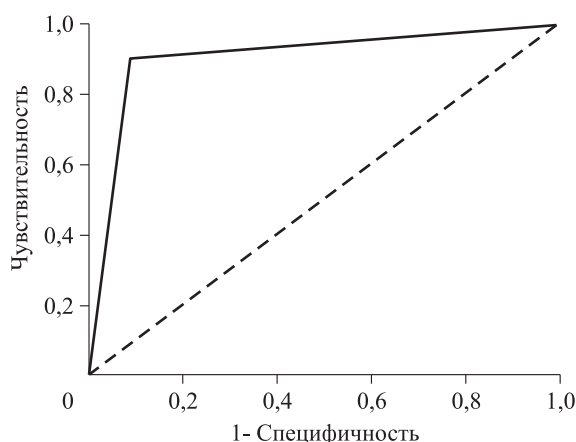


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая взаимосвязь возраста, полиморфизма гена *COL1A1*, признаков НДСТ, уровня β -CrossLaps

Fig. 2. ROC curve characterizing relationship between age, *COL1A1* gene polymorphism, NDST traits, β -CrossLaps content

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют предполагать, что особенности полиморфизма гена коллагена I типа, уровень β -CrossLaps могут служить предикторами развития ПТО у женщин репродуктивного возраста с клиническими проявлениями признаков НДСТ. Комплекс данных показателей позволяет разработать прогностическую модель ранней манифестации ПТО. Определение полиморфизма гена *COL1A1* у женщин детородного возраста с клиническими проявлениями ПТО дает возможность оценить степень риска возникновения рецидива, что следует учитывать при выборе оптимального метода оперативного лечения.

Список литературы / References

1. Ward R.M., Velez Edwards D.R., Edwards T., Giri A., Jerome R.N., Wu J.M. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(4):326–335. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.006
2. Краснополяский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. М.: МЕДпресс, 2018. 320 с.
Krasnopolsky V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A., Popov A.A. Operative gynecology. Moscow: MEDpress, 2018. 320 p. [In Russian].
3. Schulten S., Claas-Quax M., Weemhoff M., Eijndhoven H., Leijsen S., Vergeldt T., Int'Hout J., Kluivers K. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: an updated systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(2):192–208. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.046

4. Weintraub A., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int. Braz. J. Urol.* 2020;46(1):5–14. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
5. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Перинеология. Эстетическая гинекология. М.: Статус презенс, 2020. 416 с.
Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R. Perineology. Aesthetic gynecology. Moscow: StatusPreasens, 2020, 416 p. [In Russian].
6. Женская тазовая медицина и реконструктивная хирургия. Ред. Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 360 с.
Women's Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery. Eds. D.D. Shkarupa, N.D. Kubin. Moscow: MEDpress-inform, 2022. 360 p. [In Russian].
7. Zhang J., Yi B., Wang L., Hu Y. Research progress of single nucleotide polymorphism in stress urinary incontinence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;260:56–58. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.022
8. Мусин И.И. Комплексная оценка состояния тазового дна у женщин, новые подходы к предикации пролапса. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2020;69(3):13–16. doi: 10.17816/JOWD69313-16
Musin I.I. Comprehensive assessment of the pelvic floor condition in women, new approaches to predicting prolapse. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(3):13–16. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD69313-16
9. Силаева Е.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М. Эпидемиология и факторы риска пролапса тазовых органов. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;39(S3-1):161–163.
Silaeva E.A., Timoshkova Ju.L., Atajants K.M. Epidemiology and risk factors for pelvic organ prolapse. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports.* 2020;39(S3-1):161–163. [In Russian].
10. Ashikari A., Suda T., Miyazato M. Collagen type 1A1, type 3A1, and LOXL1/4 polymorphisms as risk factors of pelvic organ prolapse. *BMC Res. Notes.* 2021;14(1):15. doi: 10.1186/s13104-020-05430-6
11. Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Пролапс тазовых органов – скрытая эпидемия XXI века. *Успехи геронтол.* 2021;34(3):431–437.
Selikhova M.S., Ershov G.V., Ershov A.G. Pelvic organ prolapse is a hidden epidemic of the XXI century. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2021;34(3):431–437. [In Russian].
12. Batista N., Bortolini M., Silva R., Teixeira J., Melo N., Santos R., Pepicelli F., Castro R. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(7):1977–1984. doi: 10.1002/nau.24447
13. Palos C.C., Timm B.F., de Souza Paulo D., Fernandes C.E., de Souto R.P., Oliveira E. Evaluation of COL1A1-1997 G/T polymorphism as a related factor to genital prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2020;31(1):133–137. doi: 10.1007/s00192-018-3833-x
14. Allen-Brady K., Chua J., Cuffolo R., Koch M., Sorrentino F., Cartwright R. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2022;33(1):67–82. doi: 10.1007/s00192-021-04782-2
15. Zenebe C.B., Chanie W.F., Aregawi A.B., Andargie T.M., Mihret M.S. The effect of women's body mass index on pelvic organ prolapse: a systematic review and meta analysis. *Reprod. Health.* 2021;18(1):45. doi: 10.1186/s12978-021-01104-z
16. Madhu C., Hashim H. Surgery for pelvic organ prolapse. *European Urology Supplements.* 2018;17(3):119–125. doi: 10.1016/J.EUR-SUP.2018.01.002
17. Iglesia C., Smithling K. Pelvic organ prolapse. *Am. Fam. Physician.* 2017;96(3):179–185.
18. Blomquist J., Muñoz A., Carroll M., Handa V. Association of delivery mode with pelvic floor disorders after childbirth. *JAMA.* 2018;320(23):2438–2447. doi: 10.1001/jama.2018.18315
19. Vergeldt T., Weemhoff M., IntHout J., Kluivers K. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2015;26(11):1559–1573. doi: 10.1007/s00192-015-2695-8
20. Lin F.C., Funk J.T., Tiwari H.A., Kalb B.T., Twiss C.O. Dynamic pelvic magnetic resonance imaging evaluation of pelvic organ prolapse compared to physical examination findings. *Urology.* 2018;119:49–54. doi: 10.1016/j.urology.2018.05.031
21. Ramage L. Magnetic resonance defecography versus clinical examination and fluoroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Tech. Coloproctol.* 2017;21(12): 915–927. doi: 10.1007/s10151-017-1704-y
22. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Виноходова Е.М., Ворончихина Е.Ю., Тронина К.А. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве. *Успехи соврем. естествозн.* 2014;(9-1):21–23.
Stjzhkina S.N., Chernenkova M.L., Vinokhodova E.M., Voronchikhina E.Yu., Tronina K.A. The relevance of the problem of connective tissue dysplasia in gynecology and obstetrics. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences.* 2014;(9-1):21–23. [In Russian].
23. Щербина Н.А., Алая Л. Факторы риска возникновения пролапса гениталий у женщин в перименопаузе с дисплазией соединительной ткани и их коррекция. *Висн. пробл. біол. і мед.* 2016;2(128):135–139.
Shcherbina N.A., Alajja L. Risk factors for genital prolapse in perimenopausal women with connective tissue dysplasia and their correction. *Visnik problem bi-*

ologii i meditsini = Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2016;2(128):135–139. [In Russian].

24. Морозова Т.И., Перегудова И.Г. Проявления мезенхимальной дисплазии соединительной ткани у женщин с менструальной дисфункцией. *Бюл. мед. науки*. 2019;(4):26–28.

Morozova T.I., Peregudova I.G. Manifestations of mesenchymal connective tissue dysplasia in women with menstrual dysfunction. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science*. 2019;4(16):26–28. [In Russian].

25. Стяжкина С.Н., Капустин Б.Б., Мальчиков А.Я., Чернышова Т.Е., Кононова Н.Ю., Усачев А.В., Шистерова Е.В. Дисплазия соединительной ткани в хирургии. *Перм. мед. ж.* 2022;39(3):122–130. doi: 10.17816/pmj393122-130

Stjzhkina S.N., Kapustin B.B., Mal'chikov A.Ya., Chernyshova T.E., Kononova N.Yu., Usachev A.V., Shisterova E.V. Connective tissue dysplasia in surgery.

Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal. 2022;39(3):122–130. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj393122-130

26. Кондрашева Е.А., Островский А.Ю. Лабораторная диагностика. 4-е изд. М.: Медиздат, 2018. 720 с.

Kondrashova E.A., Ostrovsky A.Yu., Laboratory diagnostics. 4th ed. Moscow: Medizdat, 2018. 720 p. [In Russian].

27. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Титченко Л.И., Гришин В.Л., Яковлева Н.И. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клин. мед.* 2003;(8):7-42.

Smolnova T.Yu., Buyanova S.N., Saveliyev S.V., Titchenko L.I., Grishin V.L., Yakovleva N.I. Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia in women. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2003;(8):7-42. [In Russian].

Сведения об авторах:

Селихова Марина Сергеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4393-6111, e-mail: selichovamarina@yandex.ru

Ершов Георгий Владимирович, к.м.н., ORCID: 0009-0001-1637-4336, e-mail: ershovgw@yandex.ru

Ершов Антон Георгиевич, ORCID: 0000-0003-3966-2813, e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Information about the authors:

Marina S. Selikhova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4393-6111, e-mail: selichovamarina@yandex.ru

Georgiy V. Ershov, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0001-1637-4336, e-mail: ershovgw@yandex.ru

Anton G. Ershov, ORCID: 0000-0003-3966-2813, e-mail: ershovag071296@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.09.2023

После доработки 16.01.2024

Принята к публикации 17.01.2024

Received 07.09.2023

Revision received 16.01.2024

Accepted 17.01.2024