



УДК 618.14-007.44

Поступила 08.05.2017

Клеточные механизмы формирования несостоятельности тазового дна

М.Р. Оразов¹, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Л.Р.Токтар¹, Е.С. Силантьева², Е.С. Кампос¹¹Российский университет дружбы народов, Москва; ²Клинический госпиталь «Лапино», Московская область, Россия

Несостоятельность тазового дна (НТД) (англ. – pelvic organ prolapse, prolapse of female generative organs) – мультифакторное заболевание с синдромальным характером, различными сроками манифестации и течением, высоким уровнем фенотипической гетерогенности, определяемой взаимодействием генов, а также влиянием факторов внешней среды, существенно снижающих качество жизни женщин, и требующее хирургического лечения, причем риск рецидива после операции составляет до 30% [1].

Согласно мировым данным от 2,9 до 53% женщин отмечают те или иные проявления НТД, причём до 47%, по данным разных авторов, это женщины трудоспособного возраста. Из 100 женщин в возрасте до 30 лет опущение внутренних половых органов имеет место у каждой десятой, в возрасте 30–45 лет оно встречается в 40 случаях из 100, а после 50 лет диагностируется у каждой второй женщины, нуждаются в оперативном лечении около 20% из этого количества [1]. Несмотря на высокую распространенность НТД, патогенез этого состояния не до конца изучен.

Согласно данным Weber A.M. et al. (2016), возраст, родоразрешение влагалищным путем, хронические запоры, ожирение и изменение гормонального статуса являются признанными факторами риска НТД [2].

Аналогичного мнения придерживаются DeLancey J et al. (2017), по данным которого, помимо прямой травмы промежности, вызванной влагалищными родами, нарушается иннервация структур тазового дна, обусловленная нейропатией n.pudendi, в частности леваторов. Интересно, что данный патологический процесс может происходить не только во время родов, но и во время беременности, и не зависит от метода родоразрешения [3].

В исследованиях Lubowski D.Z. et al. (2017) сообщается, что ожирение и хронические запоры могут вызвать повышение внутрибрюшного давления, которое в настоящее время рассматривается как фактор, усугубляющий НТД, поскольку оказывает длительное механическое давление на опорные структуры таза [4].

Итак, согласно данным калифорнийских коллег Chung C.P. et al. (2017), признанными достоверными факторами риска являются: паритет, вагинальные роды, заболевания, приводящие к длительному повышению внутрибрюшного давления, такие как obstructive заболевания легких, констипация, высокий индекс массы тела [5].

Однако, женщины, не имевшие в анамнезе беременностей, родов и иных факторов риска, также могут страдать от НТД, что свидетельствует, вероятно, о генетической предрасположенности к данному заболеванию [6].

Интересно, что по данным Aukje M. Meijerink et al. (2013), если мать пациентки страдает какой-либо из форм НТД, то относительный риск развития заболевания у нее возрастает до 3,2; при наличии патологии у сестры – до 2,4 (ОШ=7,27; 95% ДИ: 1,24–4,41). Исследователи признают, что одной из вероятных причин [6] НТД является дефект соединительной ткани опорных структур таза, вероятно, генетически обусловленный. Так, к примеру, наблюдается более высокая распространенность НТД у женщин с гипермобильностью суставов, по сравнению с пациентками без этой особенности. Синдром Марфана, дерматолиз Алибера – примеры заболеваний с более высоким риском НТД у страдающих ими пациенток. Вероятно, в основе обоих этих патологических состояний лежит дефектный морфогенез кол-

лагена. Очевидно, что структура тканей стенок влагалища (эпителий, соединительная ткань, мышечный слой) у женщин с НТД отличается от таковой у здоровых [6].

Итак, учитывая доказанный факт, что тазовое дно является основной структурой, поддерживающей органы малого таза в физиологическом положении, с анатомической точки зрения оно представляет собой кожно-мышечно-фасциальную пластину. Соединительная ткань фасций и сухожилий представлена волокнами коллагена и эластина. Коллаген первого типа является основным коллагеном связочного аппарата, а четвертого типа — основой экстрацеллюлярного матрикса. При исследовании фибробластов у женщин с ТПО выявлено преобладание наименее прочного коллагена третьего и четвертого типа, а содержание коллагена первого типа значительно снижено [6].

Соединительная ткань влагалища состоит преимущественно из фибробластов, жировых клеток и тучных клеток. Фибробласты продуцируют компоненты внеклеточного матрикса, который содержит коллаген, эластин и основное вещество, последнее, в свою очередь, состоит из гликопротеинов и протеогликанов. Коллаген обеспечивает прочность и целостность соединительной ткани тазового дна, эластин придает ей упругость, эластичность. В стенке влагалища обнаружен коллаген I, III и V типа, вместе эти волокна формируют фибриллы [6].

Исследователи Aukje M. Meijerink et al. (2013) выяснили, что от соотношения количества коллагена I типа к коллагену III и V типов зависит прочность фибрилл. Напротив, относительное увеличение количества коллагена III типа приводит к уменьшению прочности и размера фибрилл. Аналогично на качество и функцию соединительной ткани влияет коллаген IV типа – важный компонент базальных мембран [6]. Роль коллагена II типа в проблеме НТД пока недостаточно изучена, этот белок главным образом составляет матрицу хрящевой ткани. Эластин играет не менее важную роль в поддерживающем аппарате таза. Наряду с коллагеном и некоторыми другими фибриллярными белками, он находится в межклеточном веществе соединительной ткани, формируя трехмерную сеть белковых волокон. Изложенная выше сеть белковых волокон не только важна для механической прочности ткани, но также обеспечивает прочные контакты между клетками. Состав и свойства экстрацеллюлярного матрикса напрямую влияют на свойства соединительной ткани. Он не только обеспечивает механическую прочность и эластичность, но и регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток с помощью факторов роста, например, с помощью трансформирующего фактора роста-1 (ТФР-1) [6].

В исследованиях другой степени доказательности Kim T. et al. (2016) пришли к заключению, что НТД характеризуется аномальной экспрессией по биохимическому составу и биофизическим характеристикам фибрилл коллагена, которые формируют рыхлую и непрочную сеть волокон структуры лигаментарного аппарата [7].

ТФР-1 стимулирует продукцию эластина и коллагена и ингибирует дегенерацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Молекулы протеогликанов в межклеточном веществе окружают коллагеновые волокна и предотвращают их сжатие благодаря содержащимся в них молекулам воды. Для достижения организованной вязкоэластической структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса, гликопротеины (фибронектин, витронектин и ламинин) связываются между собой подобно сети, состоящей из коллагенов и протеогликанов [6].



Помимо соединительно-тканых компонентов важную роль в патогенезе НТД играет качество мышечных и фасциальных структур. Интересно, что крестцово-маточные связки, обеспечивающие поддержку тазовых органов, почти на треть состоят из гладкомышечных волокон.

По сообщению Aukje M. Meijerink et al. (2013), у пациенток с НТД количество мышечных волокон в крестцово-маточных связках достоверно ниже, а скорость апоНТДза в миоцитах выше в сравнении с женщинами без НТД, возможно, этот факт играет ключевую роль в механизме формирования болезни [6].

В ходе исследования Aukje M. Meijerink et al. (2013) было выполнено патоморфологическое изучение структуры стенки влагалища у пациенток с НТД и у здоровых женщин. Биоптаты ткани были взяты у 33 женщин, оперированных по поводу НТД, и у 9 женщин, перенесших гистерэктомию по поводу других гинекологических заболеваний. Женщины с НТД и недержанием мочи с онкологическими заболеваниями мочевого тракта были исключены из исследования. В этой работе была впервые показана экспрессия волокон коллагена II и IV типа, эластина, фибронектина и ТФР-1. Иммуногистохимическая (ИГХ) экспрессия мышечных волокон была исследована посредством определения экспрессии количества гладкомышечного актина (SMA) и десмина [6].

Оказалось, что экспрессия гладкомышечного актина, эластина, коллагена II типа, ТФР-1 была значительно снижена у женщин с НТД. Результатами данной работы была выявлена значимая разница в ширине базальной мембраны: у пациенток, страдающих НТД, она была достоверно ниже, как, впрочем, была снижена и толщина соединительно-тканной пластинки в целом. Так, базальная мембрана в обеих группах имела среднюю толщину в 2,5 мкм, при диапазоне в исследуемой группе 1,9-2,5 мкм, в контрольной группе – 1,9-3,8 мкм. Базальная мембрана и подэпителиальная соединительная ткань были значительно тоньше у пациенток исследуемой когорты, в отличие от таковых в группе сравнения [6].

Говоря о классических факторах риска формирования болезни, некоторыми исследователями подтверждены такие как: паритет, влагалищные роды, ИМТ, согласно данным, полученным методами одномерной логистической регрессии, показано достоверное повышение риска НТД в случае паритета (ОШ 3.595% ДИ: 1,24–4,41) и влагалищного родоразрешения (ОШ 3.944 95% ДИ: 1,24–4,41). Выявлена значимая разница между двумя группами в возрасте и менопаузальном статусе [6].

Удивительно контраверсионно, но факт, что, по мнению Aukje M. Meijerink et al. (2013), высокий индекс массы тела не доказал причастности к развитию НТД [6].

По данным других исследователей, в мышечной ткани женщин без НТД экспрессия ТФР-1 значительно выше, также с результатами ИГХ было выявлено большее количество эластина и толстых волокон. В мышечной и в эпителиальной ткани пациенток с НТД выявлено значимо больше коллагена II типа [6].

Относительно пациенток, прооперированных по поводу НТД дна одно- и многократно, значимых различий в экспрессии различных антигенов выявлено не было. Однако, более тяжелая степень пролапса показывает большую связь с маркером ТФР-β1. Чем выше степень пролапса гениталий по Бадену-Уолкеру, тем меньше в ткани мышечной оболочки экспрессия ТФР-β1. Относительно экспрессии гладкомышечного актина и эластина, связи со степенью пролапса по Бадену-Уолкеру выявлено не было [6].

Гладкомышечный актин показал значительно меньшую экспрессию в мышечной оболочке пациенток с НТД. В двух исследованиях с разной степенью доказательности Boreham et al. (2013), выявлено сниженное количество гладкомышечного актина в передней и задней стенке влагалища у пациенток с НТД [8]. Этим данным солидарны выводы Aukje M. Meijerink et al. (2013) о том, что гладкомышечные клетки вовлечены в патогенез НТД [6]. Сниженное количество гладкомышечного актина в мышечной оболочке закономерно ведет к сниженной функции мышечного слоя. Вероятно, слабый мышечный слой не оказывает должной поддержки тазовым органам, что и приводит к НТД [6].

Небезынтересными оказались данные Kerkhof M.H. et al. (2016), полагающие, что в процессе влагалищных родов гладкомышечные клетки повреждаются, и, как следствие, снижается функциональное качество мышечной оболочки, происходит НТД. Авторы полагают, что не вызывает сомнения, паритет родов – известный фактор риска развития пролапса гениталий [9].

Данные Aukje M. Meijerink et al. (2013) продемонстрировали значительно большую экспрессию ТФР-β1 в мышечной оболочке у пациенток с НТД в сравнении с группой без нее [6].

Однако, эти результаты идут вразрез с данными исследования Qi X.Y., Hong L. et al. (2011), в котором было выявлено значительное снижение ТФР-β1 в пубоцервикальной фасции женщин с НТД в сравнении с женщинами контрольной группы. По мнению этих исследователей, количество ТФР-β1 обратно коррелирует со степенью несостоятельности тазового дна, то есть, чем выше степень пролапса, тем меньше количество ТФР-β1 [7].

Свой результат Aukje M. Meijerink et al. объясняют, как компенсаторный механизм развития лигаментно- и фасциопатии, развившейся при начальных проявлениях НТД. В свете изложенного контраверсионным представляется тот факт, что исследователи не обнаружили повреждений в соединительной ткани стенок влагалища.

Это созвучно с мнением Qi X.Y., Hong L. et al. (2011), использовавших различные ткани (лигаментарно-фасциальные структуры, слизистую и мышечный компонент) и различную когорту пациенток, что объясняет такую разницу в результатах исследования [10].

Известно, что ТФР-β1 усиливает продукцию эластина. В исследовании Aukje M. Meijerink et al. (2013) выявлено, что количество волокон эластина, а также их ширина значимо выше у пациенток с НТД, что, вероятно, связано с большим количеством ТФР-β1 [6].

В исследованиях другой степени доказательности Lin S.Y. et al. (2009) определяли экспрессию эластина в передней стенке влагалища у пациенток с цистоцеле [11]. По данным этих исследователей, экспрессия эластина в тканях пациенток с НТД выше по сравнению с таковым у здоровых женщин, эти данные также подтверждены в исследованиях Aukje M. Meijerink et al. [6].

Неизвестно, будут ли совпадать результаты статистического анализа факторов риска с помощью мультифакторного анализа, так как, учитывая небольшой размер выборки в обеих группах, он не был проведен.

В исследовании Karam J.A. et al. (2009), было проведено сравнение вагинальной стенки у женщин, перенесших цистэктомию по поводу злокачественного новообразования, и у пациенток с НТД. Авторы обнаружили значительное уменьшение ширины волокон эластина и снижение его количества у пациенток с НТД, однако, в обеих группах средний возраст пациенток составил 70,5 лет [12].

В свете сказанного небезынтересным оказались результаты исследования Jackson S.R. et al., где нет значимого различия в экспрессии эластина вагинальной стенки у пациенток с НТД и контрольной группой. В ходе исследования сравнивались две группы пациенток в период менопаузального перехода приблизительно одинакового возраста. Экспрессия эластина была оценена с помощью аминокислоты десмозин, который обеспечивает межклеточную связь с эластином [13].

По причине разных выборок пациентов, эти исследования нельзя сравнивать. В исследовании Aukje M. Meijerink не использовалось распределение по возрасту, женщины с НТД были значительно старше женщин без него, из чего можно сделать вывод, что возраст также оказывает влияние на продукцию эластина [6].

Очевидно, что роль эластина в патогенезе НТД не полностью изучена. Aukje M. Meijerink предполагают, что увеличение экспрессии эластина у пациенток с несостоятельностью тазового дна является физиологическим механизмом в ответ на развитие пролапса [6].

Удивительной оказалась работа Connell K.A. et al. (2011), представивших экспериментальную работу, посвященную эластогенезу. По мнению исследователей, фибулин-белок экстрацеллюлярного матрикса, играет важную роль в эластогенезе, что может быть ключом к изучению роли эластина в патогенезе формирования болезни [14].

Совершенно противоположные направления были выполнены в исследовании May Alarab et al. (2016), в котором впервые представ-



лена молекулярная концепция НТД. Авторы проанализировали несколько типов матричных металлопротеиназ MMP (MMP-1, -2, -7, -8, -9, -12), TIMP и ADAMTS в различных компартаментах стенки влагалища у женщин в периоде менопаузального перехода и предложили наличие корреляционной связи между увеличением экспрессии MMP, уменьшением экспрессии TIMP и развитием, как следствие, болезни. Исследователи доказали, что нарушение баланса синтеза/деградации белков экстрацеллюлярного матрикса параллельно с изменениями в составе зрелого коллагенового волокна может существенно снизить качество соединительной ткани, что приводит к формированию НТД [15].

Мы абсолютно солидарны с мнением May Alarab et al. (2016), что овариальный стероидогенез оказывает протективный эффект на ферменты экстрацеллюлярного матрикса. Они были обнаружены у здоровых женщин в фазу пролиферации, а у пациенток с пролапсом гениталий их экспрессия была резко снижена. Остается дискуссионным вопрос, являются ли эти отличия причиной или следствием неспособности тазового дна, связанным с увеличением механической нагрузки при НТД [15].

В настоящее время много исследований посвящено окислительному стрессу, как основной патогенетической концепции реализации механизмов возраст-ассоциированных заболеваний вообще, в том числе как звену патогенеза формирования НТД. Существует свободнорадикальная теория старения за авторством Harman D. et al. еще в 1956 гг, согласно которой, многократное повреждение и старение клеток является следствием их окислительного стресса [16].

Аналогичная картина просматривается в исследовании Cheng Liu et al. (2017), где данный феномен был изучен в патогенезе нарушений формирования и функции соединительной ткани и НТД, в частности. По мнению авторов, экспрессия биомаркеров окислительного стресса повышается в различных тканях пациенток с НТД. Одним из таких веществ является 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), модифицированный нуклеозид, клинико-лабораторный маркер окислительного стресса и канцерогенеза [17].

В результате иммуногистохимических исследований Cheng Liu et al. (2017) было выявлено, что иммунореактивность маркера 8-OHdG у пациенток в группе с НТД была значительно выше, чем в контрольной группе ($0,625 \pm 0,145$ против $0,263 \pm 0,117$ соответственно, $P < 0,01$). Аналогичные результаты наблюдались для маркера 4-HNE между группой с НТД в сравнении с контрольной группой ($0,027 \pm 0,006$, против $0,016 \pm 0,006$ соответственно, $P < 0,01$). По мнению исследователей, такой результат обусловлен цитотоксическими и окислительными эффектами экзогенного пероксида водорода в фибробластах [17].

Для оценки цитотоксичности экзогенного пероксида водорода на клетки маточно-кресцовых связок (hUSLFs), фибробласты обрабатывали градуированно концентрированным раствором пероксида водорода в течение различных периодов времени, после чего была исследована жизнеспособность клеток [17].

Данные Cheng Liu et al. (2017) свидетельствуют о снижении жизнеспособности клеток после обработки пероксидом водорода, зависящим от времени экспозиции и концентрации окислителя [17].

Однако, статистически значимой разницы в жизнеспособности фибробластов, обработанных пероксидом водорода в очень низкой концентрации (0,1 ммоль), не наблюдалось, в то время как обработка в течение 24 ч концентрациями $\geq 0,4$ ммоль приводила к значительному снижению жизнеспособности клеток.

На основании результатов исследований цитотоксичности, клетки hUSLFs обрабатывали в течение 24 часов пероксидом водорода в концентрациях от 0,1 до 0,6 ммоль для изучения влияния его на апоНТДз клеток. По мере увеличения концентрации пероксида водорода, скорость апоНТДз постепенно возрастала. Авторами был сделан вывод, что пероксид водорода не только напрямую вызывает процессы окислительного стресса, но и индуцирует внутриклеточную генерацию активных форм кислорода: с увеличением концентрации H_2O_2 интенсивность флуоресценции окисленного DCF, указывающего на индукцию внутриклеточных активных форм кислорода, постепенно увеличивалась.

Так как увеличение количества внутриклеточных активных форм кислорода при окислительном повреждении имеет вторичный ха-

рактер, количество 8-OHdG исследовали с использованием косвенного иммунофлуоресцентного анализа. Так, при увеличении концентрации пероксида водорода от 0 до 0,4 ммоль, интенсивность флуоресценции 8-OHdG, биомаркера окислительного стресса, постепенно увеличивалась, а межгрупповые различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

С целью изучения влияния пероксида водорода на метаболизм коллагена в данном исследовании были изучены уровни экспрессии COL1A1 (коллаген I типа), MMP-2, TIMP-2 и TGF- β 1 с помощью анализа Вестерн-Блоттинга. При увеличении концентрации пероксида водорода от 0 до 0,4 ммоль, синтез белка COL1A1 сначала кратковременно повышался, затем снижался.

По данным исследователей, уровень белка MMP-2 постепенно и значительно увеличивался по мере увеличения концентрации пероксида водорода.

Этим данным не противоречат результаты исследования Jackson S.R. et al., в ходе которого было показано, что патологическая молекулярная основа для развития НТД – метаболические повреждения ECM, характеризующиеся уменьшением анаболизма коллагена и гиперфункцией MMP-2, ключевой протеиназы, отвечающей за деградацию коллагена. Напротив, наблюдалось резкое снижение экспрессии белка TIMP-2 в процессе увеличения концентрации пероксида водорода между 0,1 и 0,4 ммоль. Примечательно, что TGF- β 1 показало сходное изменение с показателем COL1A1 [13].

Интересно, что в исследовании Cheng Liu et al. (2017) уровни экспрессии MMP-2, TIMP-2 и TGF- β 1 соответствовали уровням таковых при окислительном стрессе. Хотя в данном исследовании не было установлено, были ли изменения TGF- β 1 первичными или вторичными по отношению к COL1A1, MMP-2 или TIMP-2, тем не менее не вызывает сомнений, что TGF- β 1 участвует в метаболической деградации коллагена, так как сам регулирует действие MMP-2 и / или TIMP-2 [17].

С целью определения точной роли окислительного стресса в патогенезе НТД, данный феномен был воспроизведен в фибробластах, полученных из ткани крестцово-маточных связок здоровых женщин. Результаты Cheng Liu et al. (2017) убедительно показали, что окислительный стресс приводит к метаболическому нарушению синтеза коллагена в фибробластах человека [17].

По мнению исследователей, избыточный окислительный стресс способствует деградации коллагена в зависимости от выраженности его воздействия и является одной из причин НТД. Повреждение фибробластов происходит либо путем ингибирования анаболизма коллагена, либо, напротив, путем косвенного усиления катаболизма посредством влияния на TGF- β 1 и протеолитические ферменты, включая MMP [17].

Таким образом, Cheng Liu et al. (2017) показали, что: апоНТДз индуцируется пероксидом водорода, наличие пероксида водорода влияет на метаболизм коллагена в фибробластах [17].

Вопросы окислительного повреждения в отношении деструкции соединительной ткани и НТД нашли отклик и в работах других исследователей.

Так, посредством эксперимента Pimentel DR et al. (2011) было продемонстрировано, что регулярное механическое воздействие на структуры тазового дна, например, при таких известных состояниях, проводящих к НТД, как констипация или обструктивная болезнь лёгких, вызывает растяжение клеток и приводит к окислительному стрессу [18].

По сообщениям Kroese LJ et al. (2014), 8-OHdG является модифицированным основанием, которое появляется в ДНК под влиянием гидроксильных радикалов, образующихся в виде побочных и промежуточных продуктов аэробного метаболизма, в том числе в процессе окислительного стресса. 8-OHdG тесно связан с процессами оксидативного стресса и повреждает ДНК, что приводит к дегенеративным заболеваниям. Благодаря этим свойствам, 8-OHdG все чаще используется в качестве чувствительного и специфического маркера окислительного повреждения в клеточной ДНК [19].

Не меньший интерес представляет 4-HNE, стабильный продукт перекисного окисления липидов. По данным Cheng Liu et al. (2017), он участвует в патогенезе как ключевой медиатор гибели клеток при



окислительном стрессе. Высокие уровни иммунореактивности 4-HNE и 8-OHdG и в группе с пролапсом гениталий по сравнению с таковыми в контрольной группе были обнаружены в этом исследовании с помощью иммуногистохимического анализа [17].

В звеньях патогенеза деградации соединительной ткани также играет роль трансформирующий фактор роста $\beta 1$, однако он редко обсуждается в докладах, посвященных патофизиологии НТД.

В работе Gordon K.J. et al. TGF- $\beta 1$ трансформирующий фактор роста в 25 кДа, был признан важным цитокином, способствующим фиброзу, индуцируя дифференцировку фибробластов, стимулируя синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса и ингибируя его деградацию [20]. В настоящее время TGF- $\beta 1$ рассматривается как регулятор, который широко участвует в патогенезе дегенеративных фиброзных заболеваний. Примечательно, что по сообщениям Moalli et al., экзогенный TGF- $\beta 1$ стимулирует экспрессию MMP-2 в фибробластах человека, что также приводит к деградации коллагена [21].

Если основываться на анатомической концепции, дефект тазового дна может быть обусловлен двумя причинами: превышением действующей силы над прочностью структур тазового дна и наличием слабых мест, не выдержавших воздействия даже обычной силы, то эти причины — чрезмерная нагрузка и анатомическая слабость — часто сочетаются. И именно от расположения дефекта зависит, какие органы будут пролабировать [15]. Одной из частых анатомических причин пролапса служит возникновение дефектов (разрывов) в лобково-шеечной и прямокишечно-влагалищной фасциях, а также их отрыв от стенок таза. В результате формируется цисто-, ректо и энтероцеле. Повреждение крестцово-кардинального комплекса приводит к опущению стенок влагалища и матки, повреждение сухожильного центра приводит к формированию несостоятельности мышц тазового дна и «низкому» ректоцеле [15].

Повреждение структур тазового дна чаще возникает вследствие акушерских причин. Длительное стояние головки на тазовом дне (гипоксия тканей) и, напротив, стремительные роды — ткани промежности «не успевают» приспособиться к форсированному родовому акту, разрывы и рассечения промежности приводят к нарушению целостности мышц, дистрофическим процессам (прежде всего *m. levator ani*) и нарушению иннервации (*n. pudendus*). В результате мышцы промежности теряют медиальную точку опоры, но, продолжая рефлекторно сокращаться при любом повышении внутрибрюшного давления, полноценно осуществить сокращение не могут, со временем лишь увеличивая зияние половой щели. Эта все более зияющая половая щель играет роль грыжевых ворот и служит ранним симНТДом несостоятельности тазового дна, возникающей задолго до манифестации пролапса половых органов. Дефект тазового дна на любом уровне (генетическом, гистохимическом, анатомическом, функциональном) является сутью синдрома несостоятельности тазового дна, основой всех случаев пролапса тазовых органов [15].

А вот, по мнению Swenson C.W. et al. (2015), нарушение ассоциированные с недостаточностью тазового дна напрямую связаны с повреждением мышечного компартмента с первичной дезорганизацией последних. Часто эти дефекты возникают в лобково-копчиковой порции мышцы и могут быть обнаружены только с помощью МРТ-сканирования или 3 D ультразвукового исследования. Первичная дезорганизация мышечного компартмента, приводящая к НТД, может быть разной степени выраженности, начиная от повреждения нескольких мышечных пучков до полного разрушения всей мышцы. Теоритически можно ожидать компенсации и /или компенсаторной миогенной гипертрофии поврежденных участков другими мышцами в случае незначительной травмы, однако, более серьезные повреждения невозможно скомпенсировать функцией соседних мышц [22].

Подобная работа была проведена Kearney R. et al. [36] (2007), которая выявила у пациенток, перенесших вагинальные роды, дефекты миогенного компартмента в более чем половине мышц тазового дна. Согласно данным другого исследователя, Berger et al. [23] (2014), дефект леваторов с первичной миопатией представляет собой один из самых значимых факторов риска НТД, причем более высокая степень пролапса коррелирует с увеличением тяжести мышечных дефектов. По мнению Kearney R. et al. (2017), в 70% случаев по одной

только степени дефекта миогенного компартмента леваторов можно диагностировать, имеет ли женщина НТД [24, 25].

Другими исследователями отмечено, что у пациенток с НТД изменяется пропорциональное соотношение мышечных волокон, содержащих медленные и быстрые изоформы миозина.

Исследователями рассмотрены такие направления патогенеза пролапса гениталий как избыточный окислительный стресс в фибробластах соединительной ткани, особенности строения тканей пациенток: отношение коллагена I типа к коллагену III и V типов, количество COL1A1 MMP-2, TIMP-2 и TGF- $\beta 1$, количество эластина, толщина собственно соединительно-тканной пластинки и толщина базальной мембраны, выявлена зависимость между количеством гладкомышечного актина и риском НТД. Коллаген I типа определяет прочность фибрилл, напротив, относительное увеличение коллагена III типа приводит к уменьшению прочности соединительной ткани. Результаты авторов касаются влияния TGF- $\beta 1$ на соединительную ткань противоречивы, что свидетельствует о необходимости дополнительных исследований.

Мы солидарны с мнением изложенных выше авторов, что действительно, окислительный стресс способствует деградации коллагена и признан одной из ведущих причин НТД. Патологический процесс формирования НТД на молекулярном уровне включает ингибирование анаболизма коллагена, косвенное усиление его катаболизма посредством влияния на протеолитические ферменты и MMP, прямое цитотоксическое влияние на фибробласты, индукция апоНТДза в них.

Заключение

Обобщая вышеизложенные данные, справедливо отметить значительный научный прогресс, заметно расширивший представление об этиологии и патогенезе НТД. Однако ни одна из множества рассмотренных теорий не дает полного объяснения всех причин формирования данного заболевания. Требуют уточнения влияние системной дисплазии соединительной ткани, обусловленность ею патогенеза травматических и посттравматических пролапсов, роль фенотипа и наследственных факторов. Особого изучения требуют патогистохимические изменения с позиции молекулярной медицины в тканях фиброзно-апоневротической системы при НТД. Дополнительного изучения требуют влияние нарушенного стероидогенеза на состояние тазового дна в целом и связь уровня дезорганизации фасциально-лигаментарного аппарата с риском формирования и тяжестью НТД. Таким образом, вопросы этиологии и патогенеза генитального пролапса, начиная от статистических данных о его распространенности и структуре, роли отдельных факторов риска и их сочетаниях, патогенетических механизмах развития все еще далеки от окончательного решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»; 2016: 1023-1027.
2. *Weber A.M., Brubaker L., Brown M.B.* NICHD Pelvic Floor Disorders Network Investigators. Corrections to Report of a Trial of Burch Colposuspension. *N Engl J Med.* 2016; 374(23):2295. doi: 10.1056/NEJMc1605817.
3. *DeLancey J.O., Swenson C.W., Morgan D.M., George J., Kearney R.* Effect of Cystocele Repair on Cervix Location in Women With Uterus In Situ. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017; 10:1097. doi: 10.1097/SPV.0000000000000438.
4. *Lubowski D.Z., Patton V., Abraham E.* Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: medium-term follow-up from a single institution. *ANZ J Surg.* 2017; 87(6):462-466. doi: 10.1111/ans.13605.
5. *Chung C.P., Cao S., Wakabayashi G., Han E.S.* Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017; 30(3):291-292.
6. *Meijerink A.M., van Rijssel R.H.* Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 75(1):21-27. doi: 10.1159/000341709.
7. *Kim T., Sridharan I., Ma Y., Zhu B., Chi N., Kobak W.* et al. Identifying distinct nanoscopic features of native collagen fibrils towards early diagnosis of pelvic organ prolapse. *Nanomedicine.* 2016; 12(3):667-675. doi: 10.1016/j.nano.2015.11.006.



8. Boreham M.K., Wai C.Y., Miller R.T., Schaffer J.I., Word R.A. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(1):56–63.
9. Ruiz-Zapata A.M., Kerkhof M.H., Ghazanfari S., Zandieh-Doulabi B., Stoop R., Smit T.H., Helder M.N. Vaginal Fibroblastic Cells from Women with Pelvic Organ Prolapse Produce Matrices with Increased Stiffness and Collagen Content. *Sci Rep.* 2016; 6:22971. doi: 10.1038/srep22971.
10. Qi X.Y., Hong L., Guo F.Q., Fu Q., Chen L., Li B.S. Expression of transforming growth factor beta 1 and connective tissue growth factor in women with pelvic organ prolapse. *Saudi Med J* 2011; 32(5):474–478.
11. Lin S.Y., Tee Y.T., Ng S.C., Chang H., Lin P., Chen G.D. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007; 18(1):43–48. doi: 10.1007/s00192-006-0090-1
12. Karam J.A., Vazquez D.V., Lin V.K., Zimmern P.E. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. *BJU Int.* 2007;100(2):346–350. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06998.x.
13. Jackson S.R., Avery N.C., Tarlton J.F., Eckford S.D., Abrams P., Bailey A.J. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet.* 1996; 347(9016):1658–1661.
14. Connell K.A. Elastogenesis in the vaginal wall and pelvic-organ prolapse. *N Engl J Med* 2011; 364(24):2356–2358. doi: 10.1056/NEJMcibr1104976.
15. Kufaiishi H., Alarab M., Druz H., Lye S., Shynlova O. Static Mechanical Loading Influences the Expression of Extracellular Matrix and Cell Adhesion Proteins in Vaginal Cells Derived From Premenopausal Women With Severe Pelvic Organ Prolapse. *Reprod Sci.* 2016; 23(8):978–992. doi: 10.1177/1933719115625844.
16. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11:298–300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
17. Liu C., Wang Y., Li B.S., Yang Q., Tang J.M., Min J., Hong S.S. Role of transforming growth factor β -1 in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: A potential therapeutic target. *Int J Mol Med.* 2017; 40(2):347–356. doi: 10.3892/ijmm.2017.3042.
18. Pimentel D.R., Amin J.K., Xiao L., Miller T., Viereck J., Oliver-Krasinski J., et al. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2011; 89(5):453–460.
19. Kroese L.J., Scheffer P.G. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16:452. doi: 10.1007/s11883-014-0452-y.
20. Gordon K.J., Blobe G.C. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1782(4):197–228. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.01.006.
21. Moalli P.A., Klingensmith W.L., Meyn L.A., Zyczynski H.M. Regulation of matrix metalloproteinase expression by estrogen in fibroblasts that are derived from the pelvic floor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(1):72–79
22. Swenson C.W., Simmen A.M., Berger M.B., Morgan D.M., DeLancey J.O. The long and short of it: anterior vaginal wall length before and after anterior repair. *Int Urogynecol J.* 2015; 26(7):1035–1039. doi: 10.1007/s00192-015-2636-6.
23. Berger M.B., Morgan D.M., DeLancey J.O. Levator ani defect scores and pelvic organ prolapse: is there a threshold effect? *Int Urogynecol J.* 2014; 25(10):1375–1379. doi: 10.1007/s00192-014-2388-8.
24. DeLancey J.O., Morgan D.M., Fenner D.E., Kearney R., Guire K., Miller J.M., et al. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2017; 109 (2 Pt 1):295–302. doi: 10.1097/01.AOG.0000250901.57095.ba
25. Swenson C.W., Kolenic G.E., Trowbridge E.R., Berger M.B., Lewicky-Gaupp C., Margulies R.U., et al. Obesity and stress urinary incontinence in women: compromised continence mechanism or excess bladder pressure during cough? *Int Urogynecol J.* 2017. doi: 10.1007/s00192-017-3279-6.

Аннотация

Несостоятельность тазового дна (НТД) — периферическое смещение матки и/или стенок влагалища в результате растяжения фасциальных структур малого таза. Согласно мировым данным от 2,9 до 53 % женщин отмечают те или иные проявления пролапса гениталий, причём до 47 %, по данным разных авторов, это женщины трудоспособного возраста. В настоящее время доказана связь «омоложения» НТД, легкие формы которой встречаются с частотой до 6,7% у женщин в периоде менопаузального перехода, а у женщин репродуктивного возраста — 22,2–25%. НТД крайне негативно отражается на качестве жизни пациенток и их трудоспособности.

Цель исследования: проанализировать патогенетические механизмы лежащих в основе НТД.

Материал и методы. Для формирования обзора предпринят анализ баз данных PubMed, EMBASE, MedLine, Cochrane и отобраны международные обзоры авторов, с наиболее крупными морфологическими и молекулярными исследованиями в той области.

Результаты. Ключевую роль в формировании НТД, помимо таких признанных факторов как беременность и роды, травма промежности, длительное повышение внутрибрюшного давления и возраст, имеют такие факторы как: биохимические особенности состава соединительной ткани, количество и качество в ней коллагена различных типов, эластина, и их соотношение, а так же действие на ее структуры различных биологически активных веществ, (MMP-2, TIMP-2 и TGF- β 1) что, по мнению многих исследователей, регулируется генетически, а так же способность клеток соединительной ткани, в частности фибробластов, переносить окислительный стресс.

Заключение. При сравнении данных разных исследователей, зачастую контраверсионных, становится очевидным, что патогенез НТД требует проведения дальнейших исследований. Трансформирующий фактор роста (ТФР-1) стимулирует продукцию эластина и коллагена и ингибирует дегенерацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, и, он закономерно снижен у пациенток, страдающих НТД. По данным одних исследователей, количество эластина увеличивается в тканях у пациенток с НТД, другие же представляют контраверсионные результаты. На сегодня результатами экспериментальных работ доказано, что апоптоз клеток индуцируется механизмами окислительного стресса, а также влияет на метаболизм коллагена в фибробластах.

Ключевые слова: эластин, пролапс гениталий, гладкомышечный актин, трансформирующий фактор роста -1, ректоцеле, цистоцеле, окислительный стресс, фибробласты.

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов; отрасль специализации – акушерство и гинекология; ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, 117198, Россия; email: omekan@mail.ru;

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, отрасль специализации – акушерство и гинекология, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, 117198, Россия; email: radzinsky@mail.ru;

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов; отрасль специализации – акушерство и гинекология; ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, 117198, Россия; email: mbax999@yandex.ru;

Токтар Лилия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов; отрасль специализации – акушерство и гинекология; ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, 117198, Россия; email: toktarly@mail.ru;

Силантьева Елена Сергеевна, д.м.н., заместитель главного врача по реабилитации Клинического Госпитала Лапино «Мать и дитя»; 1-ое Успенское шоссе, д. 111, Лапино, Одинцовский район, Московская область, Россия, e-mail: essdoktor@yandex.ru;

Кампос Елена Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов; отрасль специализации – акушерство и гинекология; ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, 117198, Россия; e-mail: kampos@list.ru.

Для контактов:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, e-mail: omekan@mail.ru.

Как цитировать:

Оразов М.Р., Радзинский В. Е., Хамошина М.Б., Токтар Л.Р., Силантьева Е.С., Кампос Е.С. Клеточные механизмы формирования несостоятельности тазового дна. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017; (3):65–71.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 08.05.2017

Cellular mechanisms of insolvency of the pelvic floor

M.R. Orazov¹, V.E. Radzinsky¹, M.B. Khamoshina¹, L.R. Toktar¹, E.S. Silantjeva², E.S. Campos¹¹Russian people friendship University, Moscow; ²Clinical hospital "Lapino", Moscow region, Russia

Abstract

Objective: Inconsistency of the pelvic floor - peripheral displacement of the uterus and / or vagina walls as a result of stretching of the fascial structures of the pelvis. According to the world data, from 2.9 to 53% of women note certain manifestations of genital prolapse, and up to 47%, according to different authors, these are women of working age. At the present time, the connection between the "rejuvenation" of genital prolapse. The lung forms are found with a frequency of up to 6.7% in women in the premenopausal period, and in women of reproductive age - 22.2-25%. POP has a very negative impact on the quality of life of patients and their ability to work.

Aim: analyze the pathogenetic mechanisms underlying the POP;

Materials and methods: To form the review, an analysis is made of the PubMed, EMBASE, MedLine, Cochrane databases and selected international reviews of authors, with the largest randomized controlled trials in that area.

Results. A key role in the formation of POP, in addition to such recognized factors as pregnancy and childbirth, perineal trauma, increased intra-abdominal pressure and age, biochemical features of the composition of connective tissue, the amount of collagen of various types, elastin, and their ratio, as well as their effect on its structure of various biologically active substances (MMP-2, TIMP-2 and TGF- β 1), which, according to numerous researchers, is regulated genetically, as well as the ability of connective tissue cells, in particular fibroblasts, to undergo oxidative stress.

The conclusion. When comparing the data of different researchers, it becomes evident that the pathogenesis of POP requires further research. The transforming growth factor (TGF-1) stimulates the production of elastin and collagen and inhibits the degeneration of the components of the extracellular matrix, and it is naturally lowered in patients suffering from POP. According to some researchers, the amount of elastin increases in tissues in patients with POP, while others provide controversial results. The results of experimental studies have shown that apoptosis of cells is induced by mechanisms of oxidative stress, and also affects the metabolism of collagen in fibroblasts.

Key words: elastin, genital prolapse, smooth muscle actin, transforming growth factor -1, rectocele, cystocele, oxidative stress, fibroblasts, defects elevatorov.

REFERENCES

1. *Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology.* Publishing house "GEOTAR-Media"; 2016: 1023-1027. Russian.
2. *Weber A.M., Brubaker L., Brown M.B.* NICHD Pelvic Floor Disorders Network Investigators. Corrections to Report of a Trial of Burch Colposuspension. *N Engl J Med.* 2016; 374(23):2295. doi: 10.1056/NEJMc1605817.
3. *DeLancey J.O., Swenson C.W., Morgan D.M., George J., Kearney R.* Effect of Cystocele Repair on Cervix Location in Women With Uterus In Situ. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017; 10:1097. doi: 10.1097/SPV.0000000000000438.
4. *Lubowski D.Z., Patton V., Abraham E.* Sacral nerve stimulation for faecal incontinence: medium-term follow-up from a single institution. *ANZ J Surg.* 2017; 87(6):462-466. doi: 10.1111/ans.13605.
5. *Chung C.P., Cao S., Wakabayashi G., Han E.S.* Management of pelvic floor disorder in a diethylstilbestrol daughter. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017; 30(3):291-292.
6. *Meijerink A.M., van Rijssel R.H.* Tissue composition of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 75(1):21-27. doi: 10.1159/000341709.
7. *Kim T., Sridharan I., Ma Y., Zhu B., Chi N., Kobak W.* et al. Identifying distinct nanoscopic features of native collagen fibrils towards early diagnosis of pelvic organ prolapse. *Nanomedicine.* 2016; 12(3):667-675. doi: 10.1016/j.nano.2015.11.006.
8. *Boreham M.K., Wai C.Y., Miller R.T., Schaffer J.I., Word R.A.* Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(1):56-63.
9. *Ruiz-Zapata A.M., Kerkhof M.H., Ghazanfari S., Zandieh-Doulabi B., Stoop R., Smit T.H., Helder M.N.* Vaginal Fibroblastic Cells from Women with Pelvic Organ Prolapse Produce Matrices with Increased Stiffness and Collagen Content. *Sci Rep.* 2016; 6:22971. doi: 10.1038/srep22971.
10. *Qi X.Y., Hong L., Guo F.Q., Fu Q., Chen L., Li B.S.* Expression of transforming growth factor beta 1 and connective tissue growth factor in women with pelvic organ prolapse. *Saudi Med J* 2011; 32(5):474-478.
11. *Lin S.Y., Tee Y.T., Ng S.C., Chang H., Lin P., Chen G.D.* Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007; 18(1):43-48. doi: 10.1007/s00192-006-0090-1
12. *Karam J.A., Vazquez D.V., Lin V.K., Zimmern P.E.* Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. *BJU Int.* 2007; 100(2):346-350. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06998.x.
13. *Jackson S.R., Avery N.C., Tarlton J.F., Eckford S.D., Abrams P., Bailey A.J.* Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet.* 1996; 347(9016):1658-1661.
14. *Connell K.A.* Elastogenesis in the vaginal wall and pelvic-organ prolapse. *N Engl J Med* 2011; 364(24):2356-2358. doi: 10.1056/NEJMcibr1104976.
15. *Kufaiishi H., Alarab M., Drutz H., Lye S., Shynlova O.* Static Mechanical Loading Influences the Expression of Extracellular Matrix and Cell Adhesion Proteins in Vaginal Cells Derived From Premenopausal Women With Severe Pelvic Organ Prolapse. *Reprod Sci.* 2016; 23(8):978-992. doi: 10.1177/1933719115625844.
16. *Harman D.* Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11:298-300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
17. *Liu C., Wang Y., Li B.S., Yang Q., Tang J.M., Min J., Hong S.S.* Role of transforming growth factor β -1 in the pathogenesis of pelvic organ prolapse: A potential therapeutic target. *Int J Mol Med.* 2017; 40(2):347-356. doi: 10.3892/ijmm.2017.3042.
18. *Pimentel D.R., Amin J.K., Xiao L., Miller T., Viereck J., Oliver-Krasinski J.* et al. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2011; 89(5):453-460.
19. *Kroese L.J., Scheffer P.G.* 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16:452. doi: 10.1007/s11883-014-0452-y.
20. *Gordon K.J., Blobel G.C.* Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1782(4):197-228. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.01.006.
21. *Moalli P.A., Klingensmith W.L., Meyn L.A., Zyczynski H.M.* Regulation of matrix metalloproteinase expression by estrogen in fibroblasts that are derived from the pelvic floor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(1):72-79
22. *Swenson C.W., Simmen A.M., Berger M.B., Morgan D.M., DeLancey J.O.* The long and short of it: anterior vaginal wall length before and after anterior repair. *Int Urogynecol J.* 2015; 26(7):1035-1039. doi: 10.1007/s00192-015-2636-6.
23. *Berger M.B., Morgan D.M., DeLancey J.O.* Levator ani defect scores and pelvic organ prolapse: is there a threshold effect? *Int Urogynecol J.* 2014; 25(10):1375-1379. doi: 10.1007/s00192-014-2388-8.
24. *DeLancey J.O., Morgan D.M., Fenner D.E., Kearney R., Guire K., Miller J.M.* et al. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2017; 109 (2 Pt 1):295-302. doi: 10.1097/01.AOG.0000250901.57095.ba
25. *Swenson C.W., Kolenic G.E., Trowbridge E.R., Berger M.B., Lewicky-Gaup C., Margulies R.U.* et al. Obesity and stress urinary incontinence in women: compromised continence mechanism or excess bladder pressure during cough? *Int Urogynecol J.* 2017. doi: 10.1007/s00192-017-3279-6.

**Authors:**

Orazov Mekan R., DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology of the Russian University of Friendship of People; the industry of specialization are obstetrics and gynecology; 6 Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia, e-mail: omekan@mail.ru;

Radzinsky Victor E., DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology of the Russian University of Friendship of People, industry specialization – obstetrics and gynecology; 6 Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia, e-mail: radzinsky@mail.ru;

Khamoshina Marina B., DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology of the Russian University of Friendship of People, industry specialization – obstetrics and gynecology; 6 Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia, e-mail: mbax999@yandex.ru;

Toktar Liliya R., PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology of the Russian University of Friendship of People, industry specialization – obstetrics

and gynecology; 6 Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia, e-mail: toktarly@gmail.com;

Silantieva Elena S., DSc, Deputy Chief Doctor for the Rehabilitation of Lapino Clinical Hospital “Mother and Child”; 111 the 1st Uspenskoe Highway, Lapino, Odintsovo District, Moscow Region, Russia, e-mail: essdoktor@yandex.ru;

Campos Elena S., postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology of the Russian University of Friendship of People, industry specialization – obstetrics and gynecology; 6 Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia, e-mail: kamos@list.ru.

Corresponding author:

Orazov Mekan R., e-mail: omekan@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Toktar L.R., Silantjeva E.S., Campos, E.S. Cellular mechanisms of insolvency of the pelvic floor. Akusherstvo i ginekologija Sankt-Peterburga. 2017; (3):65-71.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.