

ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

А.В. Артеменко*, Г.В. Козырев, С.П. Даренков, Д.Т. Манашерова

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

BLADDER EXSTROPHY: MODERN APPROACHES TO ITS MANAGEMENT

A.V. Artemenko*, G.V. Kozyrev, S.P. Darenkov, D.T. Manasherova

Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: andart@bk.ru

Аннотация

Комплекс экстрофии мочевого пузыря и эписпадии представляет собой порок развития, включающий спектр врожденных аномалий мочеполовой системы, брюшной стенки, таза, мочевыводящих путей, гениталий, ануса и позвоночника. Сложная природа этого порока развития приводит к постоянным исследованиям фундаментальных научных концепций. Разъяснение этих концепций может помочь понять механизмы, лежащие в основе заболевания. Усовершенствование диагностики, тактики лечения в конечном итоге будет способствовать улучшению качества жизни пациента. В обзоре представлены современные знания об этом многофакторном заболевании, включая его фенотипические и анатомические характеристики, эпидемиологию, предлагаемые механизмы развития, существующие модели на животных и связанные с ними генетические и морфологические компоненты.

Ключевые слова: экстрофия мочевого пузыря, эписпадия, тактика лечения.

Abstract

The bladder exstrophy-epispadias complex (BEEC) is a malformation that includes a range of congenital anomalies of the genitourinary system, abdominal wall, pelvis, urinary tract, genitals, anus and spine. Such a complex nature of this malformation motivates researchers to constantly analyze fundamental scientific concepts. Clarifying these concepts can help to understand the underlying mechanisms of the disease, to improve diagnostics and curative tactics, which ultimately would lead to the improved quality of life. This review also discusses current knowledge on this multifactorial disease, including its phenotypic and anatomical characteristics, epidemiology, proposed developmental mechanisms, existing animal models and related genetic and morphological components.

Keywords: bladder exstrophy, epispadias, treatment tactics

Ссылка для цитирования: Артеменко А.В., Козырев Г.В., Даренков С.П., Манашерова Д.Т. Экстрофия мочевого пузыря: современные подходы к лечению. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024; 2: 105–109.

Введение

Экстрофия мочевого пузыря – это мультиорганный порок развития, поражающий мочеполовую, нервную системы, опорно-двигательный аппарат и желудочно-кишечный тракт. В зарубежной литературе принято обозначать данную патологию как комплекс «экстрофия – эписпадия» (КЭЭ). КЭЭ состоит из спектра аномалий, варьирующего от изолированной эписпадии до классической экстрофии мочевого пузыря (ЭМП) и экстрофии клоаки (ЭК), в порядке от наименьшей до наиболее тяжелой степени. Классическая ЭМП является наиболее распространенным пороком развития. Однако имеются и другие варианты порока – эписпадия и ЭК. Экстрофия встречается у одного из 10 000–50 000 новорожденных [1], далее следует изолированная эписпадия, встречающаяся в одном случае из 120 000 новорожденных мальчиков и в одном случае из 500 000 новорожденных девочек [2] и представляющая собой самую легкую форму. Наименее распространенный, но наиболее серьезный порок развития – ЭК, которая встречается у одного из 200 000–400 000 новорожденных [1].

В результате проведенных исследований подтверждена мультисистемная природа КЭЭ, позволяющая понять специфические эмбриологические, анатомические, патофизиологические и гистологические различия, что в итоге при-

вело к улучшению результатов лечения этого заболевания. С появлением общегеномных ассоциативных исследований и других технологий секвенирования генов были выявлены специфические гены, влияющие на развитие КЭЭ. Исследуются генетические маркеры, эмбриология, состояние костей таза, мочевой пузырь, наружные половые органы, а также то, как каждый компонент способствует клиническому проявлению КЭЭ и влияет на прогноз заболевания.

Генетические маркеры

ЭМП – генетически гетерогенное заболевание с множеством факторов; есть данные, подтверждающие развитие КЭЭ вследствие генетического воздействия [3, 4]. Исследования пациентов с КЭЭ показывают, что наиболее часто встречаются такие гены, как *p63*, кодирующий мембранный белок *PERP-desmosome*, вариант *ISL1* на хромосоме *5q11.1*, а также различные хромосомные аномалии, такие как микродупликации и другие вариации числа копий, включая *22q11.21*, комбинацию генных мутаций в области микродупликации хромосом – ген *LZTR1*.

Ген *p63*

Ген *p63* относится к семейству опухолевых супрессоров *p53* и экспрессируется в многослойном эпителии. Его

основная роль заключается в иницировании расслоения эпителия во время эмбриогенеза через активацию двух основных изоформ *TAp63* и *deltaNp63* (*DNp63*), первый является проапоптотическим, а второй – антиапоптотическим [5]. Потеря экспрессии *p63* у эмбрионов мыши приводит к тем же дефектам, что и при КЭЭ человека [6]. Кроме этого, были обнаружены увеличение апоптотической активности в уротелии этих мышей и снижение клеточной пролиферации [7]. Механизмы, лежащие в основе снижения экспрессии изоформ *p63*, сложные и находятся под влиянием множества генов, включая ген *PERP*, участвующий в гомеостазе и поддержании целостности эпителия [5, 8].

Хромосомная дупликация 22q11.21, вариант гена *LZTR1*

В исследовании J. Lundin и соавт. было подтверждено влияние микродупликации 22q11.2 и выявлено влияние гена *LZTR1* на развитие КЭЭ. Исследование 76 шведских пациентов с ЭМП подтвердило ранее полученные данные, что микродупликация 22q11.2 является наиболее часто выявляемой генетической абберацией при ЭМП [9]. *LZTR1* является частью семейства белков BTB-kelch, которые играют важную роль в фундаментальных клеточных процессах, таких как регуляция морфологии клеток, миграция и экспрессия генов. *LZTR1* локализован исключительно на цитоплазматической поверхности сети Гольджи; в отличие от большинства других белков BTB-kelch, *LZTR1* не локализовался совместно с актином [10]. J. Lundin и соавт. провели массовое параллельное секвенирование участка 22q11.2 у 20 пациентов с ЭМП без микродупликации 22q11.2, и у одного пациента был выявлен новый гетерозиготный миссенс-вариант в гене *LZTR1* (*LZTR1^{mut}*). Было обнаружено, что *LZTR1^{mut}* имел низкие концентрации в цитоплазме, но был выявлен в избытке в аппарате Гольджи, в то время как в контрольной группе было равномерное распределение в аппарате Гольджи и цитоплазме. Мутации в гене *LZTR1*, по-видимому, не являются распространенной причиной ЭМП, но из-за потери цитоплазматической экспрессии участвуют в этиологии ЭМП, и ген *LZTR1* может быть перспективным геном-кандидатом урогенитальных пороков развития [9].

Вариант *ISL-1*

Белок-усилитель гена инсулина *ISL1*, кодируемый геном *islet-1* (*ISL1*), обеспечивает дифференцировку клеток и является потенциальным геном-кандидатом, связанным с развитием ЭМП [11]. S.T. Ching и соавт. (2017) исследовали роль *ISL1* в развитии наружных половых органов. Используя модели на мышах, они обнаружили, что *ISL1* действует как регулятор развития мочеполювого тракта во время эмбриогенеза и экспрессируется в мезенхиме половых органов, генитального бугорка (ГБ) и метанефрической мезенхимы. Делеция *ISL1* у эмбрионов мышей приводила к множественным порокам развития мочеполювой системы, включая эктопию мочеоточника, аномальные мочеоточниково-пузырные соединения, а также пониженную регуляцию *BMP4*, проапоптотического гена. У мышей с *ISL1* был снижен апоптоз в мезенхиме, в то время как дистальный отдел ГБ и проксимальное отверстие уретры оставались незатронутыми. Вероятно, в основе лежал один из механизмов, ответственных за гипоплазию ГБ, наблюдаемую при ЭМП. Кроме того, они обнаружили, что *ISL1* непо-

средственно связывается с белками *FGF10* и *WNT5A*, которые участвуют в развитии ГБ. Потеря *WNT5A* приводит к гипоплазии ГБ и снижению клеточной пролиферации, в то время как потеря *FGF10* приводит как к гипоплазии ГБ, так и к дефектам уретры [12].

Следует отметить, что, несмотря на достижения в области генетических технологий, продолжают споры относительно того, какие гены и генетические пути участвуют в развитии КЭЭ.

Эмбриология

Для понимания патогенеза экстрофии важно отметить, что не существует эмбриональной стадии развития, на которой ЭМП была бы нормальной; следовательно, заболевание не представляет собой остановку развития [13]. Традиционно считается, что либо чрезмерный рост клоакальной мембраны препятствует адекватной мезодермальной миграции, либо преждевременный разрыв клоакальной мембраны приводит к образованию экстрофического дефекта [14, 15]. Возникновение ЭК или ЭМП определяется способностью уроректальной перегородки срастаться с клоакальной мембраной. Другие теории предполагают, что чрезмерное хвостовое расположение стебля тела может либо механически подавлять соответствующую мезодермальную миграцию [16], либо прерывать эту область с помощью эмбрионального хвоста [17]. Все эти теории предполагают, что экстрофия является эмбриональным событием, таким, что критический сбой в развитии происходит до конца восьмой недели гестации. Во время эмбриогенеза существует физиологический диастаз лобкового сочленения, и S.K. Kumag и соавт. в 2015 г. предположили, что сохранение этого диастаза может быть провоцирующим событием: В то время как при нормальном развитии *m. levator ani* сближена и действует как сфинктер, удерживающий органы малого таза, сохранение лобкового диастаза приводит к тому, что комплекс поднимающих мышц принимает конфигурацию, подобную гамаку, прилагая таким образом мышечную силу в вентральном направлении, чтобы продвинуть органы малого таза кпереди. Постоянное давление этих мышц в сочетании с быстрым ростом внутренних органов растягивает мезодермальный слой брюшной стенки, а также мочевого пузыря, что в конечном итоге приводит к разрыву и экстрофическому состоянию [18]. Эта теория действительно имеет некоторые анатомические и физиологические достоинства, но подтверждающих ее доказательств недостаточно. A.A. Stec и соавт. (2003) продемонстрировали, что гистологические образцы из лобковых костей плода с экстрофией по сравнению с образцами из нормальных плодов не показали никаких изменений [19].

Мочевой пузырь

Экстрофический мочевой пузырь развивается в ненормальной среде, когда уротелий подвергается воздействию околоплодных вод внутриутробно, за которым следует послеродовое воздействие внешней среды, приводящее к образованию небольших размеров мочевого пузыря. Экстрофические пузыри при рождении могут иметь полиповидные разрастания, классифицируемые как первичные полипы, которые оказывают влияние на успешное закрытие и, следовательно, на вместимость мочевого пузыря. Вторичные полипы возникают при несвоевременном или неудачном закрытии вследствие повреждения уротелия,

приводящего также к уменьшению емкости мочевого пузыря [20].

Таким образом, существует интерес к выявлению маркеров, которые могут помочь указать на потенциал роста мочевого пузыря. В качестве маркеров использовали цитокератин-13 и -20, уроплакин IIIa и клаудин-4, которые являются структурными белками, специфичными для уротелия [21]. Результаты исследований свидетельствовали о ненормальной экспрессии этих белков у пациентов с КЭЭ по сравнению с контрольными образцами. В другом исследовании мочевого пузыря обследовали на наличие уротелиальных изменений до и после первичного и вторичного закрытия [22]. Были выявлены признаки хронического воспаления в образцах уротелия, а также наличие плоскоклеточной метаплазии и железистого цистита даже после успешного закрытия мочевого пузыря, что вызывает беспокойство по поводу возможного повышенного риска злокачественного новообразования. Образцы ЭМП имели более высокую частоту плоскоклеточной метаплазии по сравнению с контрольной группой и теми показателями, когда закрытие мочевого пузыря осуществлялось с задержкой по сравнению с закрытием у новорожденных. В связи с наличием такой метаплазии независимо от периода закрытия авторы признают необходимость пожизненного наблюдения [23]. В другом исследовании, проведенном М. Kasprinski и соавт. (2020), исследовали влияние уроплакина II (UP II) и *p63* на развитие экстрофического уротелия [24]. UP II играет важную роль в формировании нормальной физиологии мочевого пузыря [24]. Авторы сообщили о снижении экспрессии UP II и *p63* в образцах пациентов с КЭЭ (ЭМП, ЭК и эписпадия) по сравнению с группой контроля.

Также было проведено исследование по изучению гладкомышечных клеток пациентов с экстрофией. Начиная с работы K.D. Suson (2012), демонстрируется возможность выращивания лейомиоцитов экстрофии в культуре [25]. Исследования, проведенные на этих клетках, продемонстрировали сходную сократительную реакцию на ацетилхолин и электрическую стимуляцию с помощью раствора Кребса. Детрузорная мышца была подробно исследована N.S. Johal и соавт. (2019) [26]. Первичные образцы ткани были получены от пациентов с экстрофией мочевого пузыря и клоаки на различных стадиях реконструкции. Выявлено, что при стимуляции мускулиновым агонистом гладкомышечные клетки пациентов с ЭМП обладают двигательной функцией аналогично таковой у пациентов контрольной группы, что подтверждает выводы K.D. Suson и соавт. (2012) [25, 27]. Снижение тонуса при ЭМП при нормальном сокращении клеток связано с уменьшением плотности гладкой мускулатуры, как ранее описано B.R. Lee и соавт. (1996) [28].

Снижение плотности гладкой мускулатуры приводит к снижению эластичности, вторичному по отношению к увеличению образования коллагена. M. Shabaninia и соавт. (2018) изучали пролиферацию гладкомышечных клеток экстрофии и гибель клеток у пациентов, которым в разное время было проведено закрытие [29]. Снижение пролиферации и более высокий уровень апоптоза и аутофагии наблюдались в мочевых пузырях, закрытых после 28 дней жизни из-за их маленьких размеров. Это не было продемонстрировано у пациентов, перенесших успешное неонатальное закрытие; таким образом, раннее закрытие может предотвратить продолжающиеся потери миоцитов.

Выявление модуляции аутофагии или апоптоза в качестве потенциальных терапевтических мишеней для дальнейших исследований может способствовать более успешному росту мочевого пузыря у тех пациентов, у которых имеются противопоказания к раннему закрытию мочевого пузыря.

Костный таз при экстрофии

Экстрофированный таз имеет недостаточную общую костную массу в дополнение к аномальным угловым и размерным соотношениям между костными компонентами, в результате его форма напоминает открытую книгу. Основные признаки экстрофированного таза включают ретроверсию вертлужной впадины, наружную ротацию как задней части таза, так и лобковых ветвей, увеличение межлучевого расстояния, уменьшение длины лобковых ветвей на 30% и лобковый диастаз. Как и в случае с другими аспектами заболевания, у пациентов с ЭК часто более выражены аномалии, чем у пациентов с ЭМП, а также у таких пациентов может быть вывих бедра [30, 31]. В 2003 г. A. Stec и соавт. пришли к выводу, что отсутствуют гистологические различия между костями таза пациентов с ЭМП (ЭК) и пациентов контрольной группы; следовательно, изменения со стороны костной структуры при экстрофии обратимы и обладают потенциалом для нормального роста после исправления структурных аномалий.

Половой член

Появление усовершенствованных методов визуализации позволило более детально изучить сложную анатомию пациентов с экстрофией. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов мужского пола с экстрофией продемонстрировали уменьшение длины полового члена, главным образом из-за укорочения передней части тела, в результате чего половой член становился на 50% короче и на 30% шире [32]. Сосудистая сеть полового члена нормальная, но расходящиеся телесные тела с сосудисто-нервными пучками проходят дорсолатерально. Кожа полового члена снабжается поверхностными наружными половыми сосудами, расположенными на вентральной, а не на дорсолатеральной стороне, а также бессосудистой средней линии [33]. Улучшенное понимание сосудисто-нервного пучка помогает избежать его повреждения и предотвратить ишемические изменения во время хирургического лечения.

Перспективы

Новые открытия в области фундаментальной науки и патогенеза КЭЭ приводят к важным достижениям в скрининге, диагностике, лечении и исходах этого заболевания. Понимание генетики КЭЭ может быть полезно при создании потенциальных предимплантационных тестов при экстракорпоральном оплодотворении, инструментов для скрининга новорожденных, пренатального тестирования и совершенствовании диагностического тестирования. Флуоресцентная гибридизация *in situ* и/или полимеразная цепная реакция могут быть использованы при пренатальном скрининге семей высокого риска, когда плод тестируется внутриутробно на наличие специфических генетических аномалий, связанных с КЭЭ. В настоящее время пренатальное выявление КЭЭ происходит с помощью случайных результатов ультразвукового исследования и контролируется на протяжении всей беременности. Обнаружение микродупликации *22q11.2* у плода потенциально может быть использовано в качестве подтверждающего теста

после визуализации. Кроме того, экспрессия *p63* может быть использована в качестве маркера при определении тяжести ЭМП и в качестве прогностического фактора потенциального роста и вместимости мочевого пузыря. Путь *p63-PERP*-десмосомы влияет на апоптоз и качество ткани мочевого пузыря. Исследования по изучению количественного содержания *TArp63* и/или *DNp63* и его корреляции в будущем могут быть использованы для оценки потенциального роста мочевого пузыря. Прогнозирование роста и вместимости мочевого пузыря поможет в определении оптимального времени для закрытия, а также потенциальной необходимости увеличения мочевого пузыря. В целом более ранний и точный диагноз имеет значение для генетического и хирургического консультирования, а также влияет на процесс принятия решений и подготовки семей, если у плода будет диагностирован КЭЭ. Многочисленные исследования подтверждают теорию о том, что дефект экстрофии возникает на эмбриологической стадии беременности до восьмой недели. Предотвращение мезодермальной миграции имеет существенное значение для патогенеза КЭЭ. Понимание эмбриологического развития имеет значение для хирургической реконструкции врожденных аномалий мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта, а также будущих осложнений, связанных с этими дефектами. Количественное определение маркеров уротелиального белка у пациентов с КЭЭ важно для прогноза роста мочевого пузыря. Наличие метапластических изменений в ЭМП затрагивает тему будущего риска развития рака мочевого пузыря [26, 34].

Независимо от того, вызвано ли это самой врожденной аномалией или механическим повреждением при «открытом» мочевом пузыре, эти маркеры потенциально могут быть использованы для прогнозирования риска злокачественного новообразования и скорректировать эпиднадзор. Кроме того, данные исследований, демонстрирующих повышенное накопление коллагена и последующее снижение эластичности мочевого пузыря, имеют значительные клинические последствия в отношении необходимости и сроков увеличения мочевого пузыря.

Появление 3D-MPT позволило лучше понять анатомические дефекты костного таза, а также влияние хирургических вмешательств на костную аномалию. Новейшие исследования показывают, что, несмотря на прогресс в хирургическом лечении деформаций костного таза с остеотомией или без нее, пока не удастся достичь нормальной конфигурации и объем таза остается увеличенным. Дальнейшие исследования по изучению объема таза и его влияния на последующую континенцию будут полезны при определении наилучшего хирургического подхода к коррекции костного дефекта [35]. MPT-диагностика также помогла в понимании анатомических различий полового члена у пациентов с КЭЭ и способствует безопасному проведению реконструкции без повреждения сосудисто-нервного пучка.

В случаях сохранения мочевой инконтиненции или невозможности сохранения собственного мочевого пузыря необходимо выполнение у этих пациентов кишечной деривации мочи. Однако существуют многочисленные механические и метаболические осложнения в результате использования кишечника как инертного материала. В идеале использование тканевой инженерии позволит заместить мочевой пузырь и избежать этих осложнений.

Исследования фазы I и II были проведены для пациентов с *spina bifida* для оценки безопасности и эффективности аутологичного тканеинженерного мочевого пузыря вместо традиционной аугментации сегментом кишки. Уротелиальные и гладкомышечные клетки из собственных клеток каждого включенного пациента выращивали в культуре в течение семи недель, а затем выполняли увеличивающую цистопластику с использованием аутологичного пластыря для мочевого пузыря. Исследование фазы I показало обнадеживающие результаты [36], однако исследование фазы II разочаровало из-за неспособности продемонстрировать улучшение емкости мочевого пузыря или его податливости в дополнение к высокому уровню осложнений с необходимостью последующего хирургического вмешательства [37].

Два клинических испытания – «Отведение мочи при недержании с использованием аутологичного неомочевого кондуита» (ClinicalTrials.gov. Идентификатор: NCT01087697, фаза I исследования) и «Исследование аутологичной конструкции неомочевого пузыря у субъектов с нейрогенным мочевым пузырем после повреждения спинного мозга» (ClinicalTrials.gov. Идентификатор: NCT00512148, фаза II исследования) – завершили регистрацию использования искусственно созданной аутологичной ткани мочевого пузыря для создания мочевого пузыря или резервуара для других применений. В отношении детей с КЭЭ, нуждающихся в замене мочевого пузыря, эти исследования обладают особым интересом.

Заключение

Вышеупомянутые исследования и выводы имеют значение для всех аспектов лечения КЭЭ. Дальнейшие генетические исследования могут помочь прояснить молекулярный патогенез заболевания, а также улучшить скрининг и диагностическое тестирование. 3D-визуализация позволяет лучше понять анатомические и физиологические аспекты, улучшить результаты хирургического лечения, уменьшить количество осложнений и способствовать мочевой континенции. Емкость мочевого пузыря в момент закрытия имеет большое значение для окончательного результата. Продолжение изучения механизма накопления коллагена в экстрофическом мочевом пузыре, а также взаимосвязи между генетическими и белковыми маркерами поможет в прогнозировании и улучшении вместимости мочевого пузыря. Таким образом, технологический прогресс и дальнейшие разъяснения фундаментальных научных концепций КЭЭ будут способствовать усовершенствованию диагностики и тактики лечения пациентов с этим заболеванием.

Литература

1. Tourchi A. et al. New advances in the pathophysiologic and radiologic basis of the exstrophy spectrum // J. Pediatr. Urol. – 2014. – V. 10. – P. 212–218.
2. Hall S.A. et al. New insights on the basic science of bladder exstrophy-epispadias complex // Urology. – 2021. – V. 147. – P. 256–263.
3. Ludwig M. et al. Bladder exstrophy-epispadias complex // Birth Defects. Res. Part A. – 2009. – V. 85. – P. 509–522.
4. Draaken M. et al. Genome-wide association study and meta-analysis identify ISL1 as genome-wide significant susceptibility gene for bladder exstrophy // PLOS Genet. 2015. – V. 11. – P. e1005024.

5. Wilkins S. et al. Insertion/deletion polymorphisms in the DNp63 promoter are a risk factor for bladder exstrophy epispadias complex // *PLoS Genet.* – 2012. – V. 8. – P. e1003070.
6. Cheng W. et al. Np63 plays an anti-apoptotic role in ventral bladder development // *Development.* – 2006. – V. 133. – P. 4783–4792.
7. Mahfuz I. et al. New insights into the pathogenesis of bladder exstrophy-epispadias complex // *J. Pediatr. Urol.* 2013. – V. 9. – P. 996–1005.
8. Ihrie R.A. et al. Perp is a p63-regulated gene essential for epithelial integrity // *Cell.* – 2005. – V. 120. – No 6. – P. 843–856. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.008. PMID: 15797384.
9. Lundin J. et al. Further support linking the 22q11.2 microduplication to an increased risk of bladder exstrophy and highlighting LZTR1 as a candidate gene // *Mol. Genet. Genomic. Med.* – 2019. – V. 7. – No 6. – P. e666. DOI: 10.1002/mgg3.666.
10. Nacak T.G. et al. The BTB-kelch protein LZTR-1 is a novel Golgi protein that is degraded upon induction of apoptosis // *J. Biol. Chem.* – 2006. – V. 281. – No 8. – P. 5065–5071. DOI: 10.1074/jbc.M509073200.
11. Draaken M. et al. Genome-wide association study and meta-analysis identify ISL1 as genome-wide significant susceptibility gene for bladder exstrophy // *PLoS Genet.* – 2015. – V. 11. – No 3. – P. e1005024. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005024.
12. Ching S.T. et al. Isl1 mediates mesenchymal expansion in the developing external genitalia via regulation of BMP4, Fgf10 and Wnt5a // *Hum. Mol. Genet.* 2018. – V. 27. – No 1. – P. 107–119. DOI: 10.1093/hmg/ddx388.
13. Bruch S.W. et al. Challenging the embryogenesis of cloacal exstrophy // *J. Pediatr. Surg.* 1996. – V. 31. – No 6. – P. 768–770. DOI: 10.1016/s0022-3468(96)90128-1.
14. Muecke E.C. The role of the cloacae membrane in exstrophy: the first successful experimental study // *J. Urol.* – 1964. – V. 92. – P. 659–667. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)64028-X.
15. Thomalla J.V. et al. Induction of cloacal exstrophy in the chick embryo using the CO2 laser // *J. Urol.* – 1985. – V. 134. – P. 991–995. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)47573-2.
16. Miltenberger H. et al. Embryology of bladder exstrophy // *J. Pediatr. Surg.* – 1988. – V. 23. – No 2. – P. 166–170. DOI: 10.1016/s0022-3468(88)80150-7.
17. Stephens F.D. et al. Differences in embryogenesis of epispadias, exstrophy-epispadias complex and hypospadias // *J. Pediatr. Urol.* – 2005. – V. 1. – No 4. – P. 283–288. DOI: 10.1016/j.jpuro.2005.01.008.
18. K V S.K. et al. Pathogenesis of bladder exstrophy: a new hypothesis // *J. Pediatr. Urol.* – 2015. – V. 11. – No 6. – P. 314–318. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.05.030.
19. Stec A.A. et al. Fetal bony pelvis in the bladder exstrophy complex: normal potential for growth? // *Urology.* – 2003. – V. 62. – No 2. – P. 337–341. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00474-6.
20. Jayman J. et al. The surgical management of bladder polyps in the setting of exstrophy epispadias complex // *Urology.* – 2017. – V. 109. – P. 171–174. DOI: 10.1016/j.urology.2017.06.023.
21. Rubenwolf P.C. et al. Expression and potential clinical significance of urothelial cytodifferentiation markers in the exstrophic bladder // *J. Urol.* – 2012. – V. 187. – No 5. – P. 1806–1811. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.094.
22. Rubenwolf P.C. et al. Persistent histological changes in the exstrophic bladder after primary closure—a cause for concern? // *J. Urol.* – 2013. – V. 189. – No 2. – P. 671–677. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.210.
23. Kasprenski M. et al. Urothelial Differences in the Exstrophy-Epispadias Complex: potential Implications for Management // *J. Urol.* – 2021. – V. 205. – No 5. – P. 1460–1465. DOI: 10.1097/JU.0000000000001510.
24. Aboushwareb T. et al. Alterations in bladder function associated with urothelial defects in uroplakin II and IIIa knockout mice // *Neurourol Urodyn.* – 2009. – V. 28. – No 8. – P. 1028–1033. DOI: 10.1002/nau.20688.
25. Suson K.D. et al. Initial characterization of exstrophy bladder smooth muscle cells in culture // *J. Urol.* – 2012. – V. 188 (4 Suppl.). – P. 1521–1527. DOI: 10.1016/j.juro.2012.02.028.
26. Johal N.S. et al. Functional, histological and molecular characteristics of human exstrophy detrusor // *J. Pediatr. Urol.* – 2019. – V. 15. – No 2. – P. 154.e1–154.e9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.12.004.
27. Johal N.S. et al. Functional, histological and molecular characteristics of human exstrophy detrusor // *J. Pediatr. Urol.* – 2019. – V. 15. – No 2. – P. 154.e1–154.e9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.12.004.
28. Lee B.R. et al. Evaluation of smooth muscle and collagen subtypes in normal newborns and those with bladder exstrophy // *J. Urol.* – 1996. – V. 156. – No 6. – P. 2034–2036.
29. Shabaninia M. et al. Autophagy, apoptosis, and cell proliferation in exstrophy-epispadias complex // *Urology.* – 2018. – V. 111. – P. 157–161. DOI: 10.1016/j.urology.2017.09.015.
30. Sponseller P.D. et al. The anatomy of the pelvis in the exstrophy complex // *J. Bone. Joint. Surg. Am.* – 1995. – V. 77. – No 2. – P. 177–189. DOI: 10.2106/00004623-199502000-00003.
31. Stec A.A. et al. Evaluation of the bony pelvis in classic bladder exstrophy by using 3D-CT: further insights // *Urology.* – 2001. – V. 58. – No 6. – P. 1030–1035. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01355-3.
32. Dunn E.A. et al. Anatomy of classic bladder exstrophy: MRI findings and surgical correlation // *Curr. Urol. Rep.* – 2019. – V. 20. – No 9. – P. 48. DOI: 10.1007/s11934-019-0916-2.
33. Kureel S.N. et al. Surgical anatomy of penis in exstrophy-epispadias: a study of arrangement of fascial planes and superficial vessels of surgical significance // *Urology.* – 2013. – V. 82. – No 4. – P. 910–916. DOI: 10.1016/j.urology.2013.04.041.
34. Novak T.E. et al. Polyps in the exstrophic bladder. A cause for concern? // *J. Urol.* – 2005. – V. 174. – No 4 (Pt 2). P. 1522–1526. DOI: 10.1097/01.ju.0000179240.25781.1b.
35. Suson K.D. Bony abnormalities in classic bladder exstrophy: the urologist's perspective // *J. Pediatr. Urol.* – 2013. – V. 9. – No 2. – P. 112–122. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.08.007.
36. Atala A. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty // *Lancet.* – 2006. – V. 367. – No 9518. – P. 1241–1246. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68438-9.
37. Joseph D.B. et al. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: phase II study in children and adolescents with spina bifida // *J. Urol.* – 2011. – V. 191. – No 5. – P. 1389–95. DOI: 10.1016/j.juro.2013.10.103.