

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ В РАЗВИТИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ

© Т.У. Кузьминых, В.Ю. Борисова, И.П. Николаенков, Г.Р. Козонов, Г.Х. Толибова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

Для цитирования: Кузьминых Т.У., Борисова В.Ю., Николаенков И.П., и др. Роль биологически активных молекул в развитии сократительной деятельности матки // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 1. — С. 21–27. <https://doi.org/10.17816/JOWD68121-27>

Поступила: 03.12.2018

Одобрена: 09.01.2019

Принята: 11.02.2019

■ **Актуальность.** Сокращение и расслабление миометрия требует синхронности клеточного взаимодействия. В настоящее время установлено, что координация сократительной деятельности миометрия осуществляется проводящей системой, построенной из щелевых контактов с межклеточными каналами. Клинические работы, посвященные изучению содержания ингибирующих (NO-синтаза) и активирующих (протеин межклеточных контактов коннексин-43) факторов сократительной деятельности матки в миометрии при беременности и в родах, в литературе отсутствуют.

Цель — изучить экспрессию NO-синтазы, молекул адгезии CD51, CD61 и протеина межклеточных контактов коннексина-43 в миометрии у женщин при беременности и в родах и на основании этого оценить роль ингибирующих и активирующих факторов в развитии сократительной деятельности матки.

Материал и методы исследования. Для оценки роли ингибирующих и активирующих факторов сократительной деятельности матки проводили иммуногистохимическое исследование биоптатов миометрия из области нижнего сегмента матки, полученных во время кесарева сечения: у 8 женщин при доношенном сроке физиологической беременности, у 8 рожениц в активную фазу неосложненных родов и у 8 со слабостью родовой деятельности. В качестве маркеров клеточной адгезии использованы белки-интегрины CD51, CD61. Локализацию и количество межклеточных контактов оценивали по экспрессии коннексина-43, интенсивность окислительных процессов — по активности NO-синтазы.

Результаты. В миометрии в активную фазу физиологических родов происходит трехкратное повышение экспрессии активирующих (адгезивные молекулы CD51, CD61, белок межклеточных контактов коннексин-43) и пятикратное снижение ингибирующего (NO-синтаза) факторов сократительной деятельности матки по сравнению с таковым при доношенном сроке физиологической беременности.

Выводы. В патогенезе слабости родовой деятельности и резистентности к родостимулирующей терапии важную роль играет снижение содержания в миометрии молекул адгезии CD51, CD61, коннексина-43 и увеличение экспрессии NO-синтазы.

■ **Ключевые слова:** слабость родовой деятельности; щелевые контакты; коннексины; NO-синтаза; молекулы адгезии; миометрий.

ROLE OF BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES IN UTERINE CONTRACTILE ACTIVITY

© T.U. Kuzminykh, V.Yu. Borisova, I.P. Nikolayenkov, G.R. Kozonov, G.Kh. Tolibova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kuzminykh TU, Borisova VYu, Nikolayenkov IP, et al. Role of biologically active molecules in uterine contractile activity. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):21-27. <https://doi.org/10.17816/JOWD68121-27>

Received: December 3, 2018

Revised: January 9, 2019

Accepted: February 11, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Myometrial relaxation and contraction require synchronous cellular interactions. At present, it has been established that the coordination of myometrial contractile activity is carried out by a conduction system constructed from gap junctions with intercellular channels. There are no clinical data on inhibiting (nitric oxide synthase) and activating (connexin-43) factors of uterine contractile activity in the myometrium during pregnancy and parturition in the published literature. This study was undertaken to measure the expression levels of nitric oxide synthase, adhesion

molecules CD51, CD61, and connexin-43 in the myometrium during pregnancy and parturition; and to assess the role of inhibitory and activating factors in the development of uterine contractile activity.

Study design, materials and methods. An immunohistochemical study of myometrial biopsy specimens obtained from the lower uterus segment during cesarean section was performed in eight women with a full-term physiological pregnancy, in another eight individuals in the active phase of uncomplicated parturition, and in eight patients with uterine inertia. Integrins (CD51 and CD61 proteins) were used as markers of cell adhesion. Localization and the number of intercellular contacts were assessed by measuring the expression level of connexin-43, with the intensity of oxidative processes assessed by nitric oxide synthase activity.

Results. In the myometrium, in the active phase of physiological parturition, a three-fold increase in the expression of activating (CD51, CD61, and connexin-43) factors of uterine contractile activity and a five-fold decrease in that of inhibitory (nitric oxide synthase) ones occur compared to those in full-term physiological pregnancy.

Conclusion. In the pathogenesis of uterine inertia and resistance to labor induction, an important role is played by the decreased expression of adhesion molecules (CD51, CD61) and connexin-43 and the increased expression of nitric oxide synthase in the myometrium.

■ **Keywords:** uterine inertia; gap junctions; connexins; nitric oxide synthase; cell adhesion molecules; myometrium.

Введение

Большое значение для возникновения родовой деятельности и правильной ее регуляции на фоне общей подготовки беременной к родам имеет, помимо степени зрелости шейки матки, чувствительность миометрия к воздействию контрактильных веществ [1–3]. В настоящее время в сфере внимания исследователей остаются вопросы, связанные с механизмами развития сократительной деятельности матки [4–6]. Сокращение и расслабление миометрия требует высокоразвитого клеточного взаимодействия и координации, которые достигаются образованием межклеточных GAP-соединений между соседними клеточными мембранами [7]. Проводящая система щелевых контактов обеспечивает синхронизацию и координацию сокращений миометрия в активной фазе родов, превращая миометрий в гигантский морфофункциональный синцитий, а его внутреннюю среду — в единое гуморальное пространство [8–10]. Белки, входящие в состав GAP-соединений, называются коннексинами [11, 12]. Существуют различные типы коннексинов. Коннексин-43 является основным белком щелевидных контактов, обнаруженным между миоцитами. Щелевые контакты формируются к доношенному сроку беременности, и их количество увеличивается в родах, затем они исчезают в течение 24 часов после родов. Щелевые контакты отсутствуют при недоношенной беременности, обеспечивая пролонгирование беременности путем предотвращения электрического сопряжения клеток и координированности сокращений, наблюдаются при преждевременных родах и при слабости родовой деятельности (продолжительность родов более 18 часов), что также свидетель-

ствует о значительной роли щелевых контактов в координации сокращения миоцитов [13]. Появление щелевых контактов непосредственно перед родами ведет к формированию обширных областей плазматической мембраны с низким сопротивлением, обеспечивающих электрическое сопряжение клеток и синхронность сокращения миоцитов (в результате низкого электрического сопротивления данных участков мембраны при возбуждении миоцита волна деполяризации быстро распространяется на соседние клетки). Непосредственно перед родами отдельные щелевидные контакты группируются в бляшки на поверхности цитоплазматической мембраны. Образование GAP-соединения требует наличия молекул клеточной адгезии [14]. R. Meyer (1992) показал, что формирование GAP-соединений в инфицированных S180 клетках блокировалось инкубацией с антисывороткой к печеночным молекулам клеточной адгезии. Отсутствие GAP-соединений в миометрии при беременности приводит к снижению координированности сокращений и повышенной резистентности гладкой мускулатуры к терапии. Во время родов наблюдается значительное увеличение GAP-соединений, что значительно увеличивает электрическое взаимодействие клеток и позволяет миометрию сокращаться синхронно и с большой амплитудой. Доказано увеличение уровня потока веществ через цитоплазматическую мембрану при увеличении площади формирующихся бляшек щелевых контактов. Если подобное объединение происходит раньше положенного времени, то это может привести к преждевременным родам.

Активирует формирование щелевых контактов изменение концентрации в миометрии

прогестерона, эстрогенов, простагландинов, окситоцина. Известно, что прогестерон предотвращает, а эстрогены способствуют образованию межклеточных контактов. Так, при уменьшении уровня прогестерона снижается трафик коннексина-43 (основного белка межклеточных контактов) к плазматической мембране и объединение белков в щелевые каналы. Эстрогены активируют экспрессию генов коннексина-43, и воздействие антиэстрогенными препаратами вызывает снижение цитоплазматической концентрации коннексина-43, не ведущее к образованию щелевых контактов. Угнетение синтеза простагландинов подавляет образование щелевых контактов. Для образования GAP-соединения необходимы белки-интегрины, которые опосредуют адгезию между клетками и клеток к экстрацеллюлярному матриксу [15].

В поддержании матки в состоянии относительного покоя важную роль играют ингибиторы сократительной активности матки, которые необходимы для сложного баланса ингибиторных и активирующих факторов. Снижение или повышение одного или более из них может запустить процесс активации миометрия и привести к началу родов. Важным эндогенным релаксантом является оксид азота (NO), синтез которого зависит от пиков растяжения миометрия. Эффект NO реализуется путем активации растворимой гуанилатциклазы, что ведет к синтезу циклического гуазинмонофосфата, вызывающему падение концентрации Ca^{2+} в клетке. На препаратах человеческого миометрия показано, что при воздействии нитропруссиды снижается сила сокращений миоцитов и угнетается фосфорилирование легких цепей миозина. Однако также отмечено, что гладкая мускулатура миометрия менее чувствительна к действию NO, чем гладкая мускулатура сосудов. Изоформы NO-синтазы (NOS) в тканях плодовых оболочек регистрировали при помощи метода ПЦР в реальном времени [16]. Наибольший уровень мРНК, кодирующей индуцибельную NOS (iNOS), в миометрии человека определялся перед родами и снижался так же, как и сама iNOS, во время родов [17]. Вероятно, что NO действует паракринным образом (возможно, в некоторой связи с прогестероном), в результате чего достигается релаксирующий эффект на миометрий в течение беременности. Таким образом, дальнейшее изучение влияния активирующих и ингибирующих факторов сократительной активности миометрия имеет большое

значение для определения патогенеза аномалий сократительной активности матки, преждевременных родов и разработки методов лечения данных состояний.

Клинические работы, посвященные изучению содержания ингибирующих (NO-синтазы) и активирующих (протеина межклеточных контактов коннексина-43) факторов сократительной деятельности матки в миометрии при беременности и в родах, в доступной литературе отсутствуют.

Целью данного исследования было изучить экспрессию NO-синтазы, молекул адгезии CD51, CD61, протеина межклеточных контактов коннексина-43 в миометрии у женщин при беременности, в родах и на основании этого оценить роль ингибирующих и активирующих факторов в развитии сократительной деятельности матки.

Методы исследования

Для оценки роли ингибирующих и активирующих факторов сократительной деятельности матки проводили иммуногистохимическое исследование биоптатов миометрия из области нижнего сегмента матки, полученных во время кесарева сечения у 24 пациенток: у 8 женщин при доношенном сроке физиологической беременности, у 8 рожениц в активную фазу неосложненных родов и у 8 со слабостью родовой деятельности. В качестве маркеров клеточной адгезии использованы интегрины — белки CD51, CD61. Локализацию и количество межклеточных контактов оценивали по экспрессии коннексина-43, интенсивность окислительных процессов — по активности NO-синтазы.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышинных антител к CD51 (Clone CJ00, 1 : 100, Novocastra), CD61 (Clone 2f2, 1 : 50, Novocastra), Connexin-43 (Clone IgG1; 1 : 50, Shymicon), NitricOxide Synthase-3 (Clone RN5, 1 : 40, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышьи и антикроличьи иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением пероксидазы хрена. Для негативного контроля во всех случаях применяли блокирующую сыворотку (DAKO LSAB 2 kit). Количественную оценку результатов иммуногистохимических реакций выполняли с помощью системы компьютерно-

го анализа микроскопических изображений, состоящую из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12, и «Видеотест-Морфология 5.0». В программе «Видеотест-Морфология 5.0» оценивали экспрессию исследуемых белков в ткани, используя показатель средней оптической плотности, показатель относительной площади иммунопозитивного окрашивания, которую рассчитывали как соотношение площади окрашенных клеток к относительной площади поля зрения. Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции осуществляли при помощи относительной площади экспрессии (S, %) CD51, CD61, коннексина-43, NO-синтазы в миометрии нижнего сегмента матки.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для определения межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий

Пирсона и точный метод Фишера. Для сравнения парных выборок использовали парный td -критерий, для оценки комплексного характера изменений — линейный дискриминантный, кластерный и факторный анализ. Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Во время оперативного вмешательства у 24 женщин была произведена биопсия миометрия из области нижнего сегмента матки, впоследствии выполнено иммуногистохимическое исследование биоптатов. Были изучены биоптаты миометрия у 8 женщин при доношенном сроке физиологической беременности (показания к операции — осложненная миопия высокой степени), у 8 в активной фазе неосложненных родов (показания к операции — осложненная миопия высокой степени, тазовое предлежание крупного плода), у 8 рожениц со слабостью родовой деятельности. При доношенном сроке беременности накануне родов отмечалась умеренная степень экспрессии NO-синтазы ($10,35 \pm 2,8$ %), молекул адгезии CD51, CD61 ($9,82 \pm 2,70$ и $12,54 \pm 1,45$ % соот-

Таблица 1 / Table 1

Экспрессия NO-синтазы в тканях миометрия ($M \pm m$, %)
Expression of NO synthase in the myometrium ($M \pm m$, %)

Площадь экспрессии	Доношенный срок беременности накануне родов	Активная фаза родов	Слабость родовой деятельности	p
Относительная площадь экспрессии (%)	$10,35 \pm 1,8$	$1,69 \pm 0,10$	$33,53 \pm 3,66$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,0001$

Таблица 2 / Table 2

Экспрессия CD51 в тканях миометрия ($M \pm m$, %)
Expression of CD51 in the myometrium ($M \pm m$, %)

Площадь экспрессии	Доношенный срок беременности накануне родов	Активная фаза родов	Слабость родовой деятельности	p
Относительная площадь экспрессии (%)	$12,54 \pm 1,45$	$24,89 \pm 2,14$	$3,91 \pm 0,69$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,0001$

Таблица 3 / Table 3

Экспрессия CD61 в тканях миометрия ($M \pm m, \%$)
Expression of CD61 in the myometrium ($M \pm m, \%$)

Площадь экспрессии	Доношенный срок беременности накануне родов	Активная фаза родов	Слабость родовой деятельности	p
Относительная площадь экспрессии (%)	$9,82 \pm 2,10$	$29,95 \pm 2,35$	$4,88 \pm 1,11$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Таблица 4 / Table 4

Экспрессия коннексина-43 в тканях миометрия ($M \pm m, \%$)
Expression of connexin-43 in the myometrium ($M \pm m, \%$)

Площадь экспрессии	Доношенный срок беременности накануне родов	Активная фаза родов	Слабость родовой деятельности	p
Относительная площадь экспрессии (%)	$3,61 \pm 0,55$	$7,85 \pm 0,21$	$2,08 \pm 0,34$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

ветственно) и протеина межклеточных контактов коннексина-43 ($3,61 \pm 0,55 \%$). При оценке экспрессии NO-синтазы в миометрии было выявлено ее достоверное снижение у пациенток в активную фазу родов ($1,69 \pm 0,10 \%$) по сравнению с беременными при доношенном сроке ($10,35 \pm 2,8 \%$, $p < 0,001$) и роженицами со слабостью родовой деятельности ($33,53 \pm 3,66$, $p < 0,0001$) (табл. 1).

Данные, представленные в табл. 2–4, свидетельствуют о том, что наименьшая величина площади экспрессии белков CD51, CD61, коннексина-43 наблюдалась при слабости родовой деятельности ($3,91 \pm 0,69$, $4,88 \pm 1,11$, $2,08 \pm 0,34 \%$ соответственно). В активную фазу неосложненных родов величина площади экспрессии молекул адгезии CD51, CD61 и коннексина-43 была почти в 2 раза больше, чем при доношенном сроке физиологической беременности накануне родов.

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что при слабости родовой деятельности отмечалось достоверное снижение экспрессии молекул адгезии CD51, CD61 и коннексина-43 в миометрии по сравнению с доношенным сроком физиологической беременности накануне родов ($p < 0,001$) на фоне трехкратного увеличения площади экспрессии NO-синтазы. У рожениц в активную фазу неосложненных родов экспрессия CD61 ($p < 0,0001$), CD51 ($p < 0,001$), коннексина-43 ($p < 0,01$) достоверно превышала значения у беременных с доношенным сроком физиологической беременности ($29,95 \pm 2,35$, $24,89 \pm 2,14$, $7,85 \pm 1,21 \%$

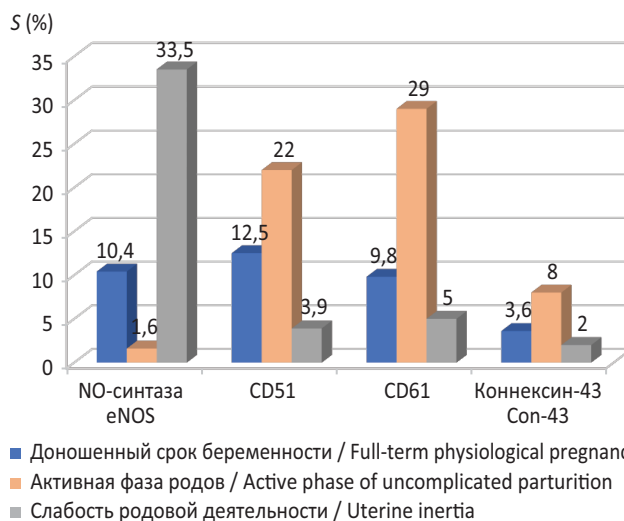


Рис. 1. Относительная площадь экспрессии (%) NO-синтазы, CD51, CD61, коннексина-43 в тканях миометрия у пациенток при доношенном сроке физиологической беременности, в активной фазе неосложненных родов, у рожениц со слабостью родовой деятельности

Fig. 1. Relative (%) expression of eNOS, CD51, CD61, and Con-43 in myometrial tissues in patients with a full-term physiological pregnancy, in the active phase of uncomplicated parturition, and in women with uterine inertia

и $9,82 \pm 2,10$, $12,54 \pm 1,45$, $3,61 \pm 0,55 \%$ соответственно). Эти результаты представлены на рис. 1.

Выводы

На основании данных иммуногистохимического исследования миометрия определена роль биологически активных молекул (NO-синтазы,

молекул адгезии CD51, CD61, коннексина-43) в механизмах сократительной деятельности матки. В миометрии в активную фазу физиологических родов происходит трехкратное повышение экспрессии активирующих (адгезивных молекул CD61, CD51, белка межклеточных контактов коннексина-43) и пятикратное снижение ингибирующего (NO-синтазы) факторов сократительной деятельности матки по сравнению с таковым при доношенном сроке физиологической беременности.

Также впервые выявлено, что при слабости родовой деятельности наблюдается изменение соотношения ингибирующих и активирующих факторов сократительной деятельности миометрия, о чем свидетельствует снижение относительной площади экспрессии молекул адгезии CD51, CD61 и протеина межклеточных контактов коннексина-43 в миометрии по сравнению с доношенным сроком физиологической беременности на фоне увеличения площади экспрессии NO-синтазы. Таким образом, одним из механизмов развития слабости родовой деятельности является дисбаланс между ингибирующими и активирующими факторами сократительной деятельности миометрия.

Литература

1. Гаспарян Н.Д. Подготовка к родам мифегинном и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 1. — № 4. — С. 34–37. [Gasparyan ND. Podgotovka k rodam mifeginom i ego vliyanie na sostoyanie detey grudnogo vozrasta, laktatsionnuyu i menstrual'nuyu funktsiyu zhenzhin posle rodov. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2001;1(4):34-37. (In Russ.)]
2. Сергеев П.В., Карева Е.Н., Ткачева Н.Ю., Высоцкий М.М. Антипрогестины // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 40. — № 3. — С. 53–54. [Sergeev PV, Kareva EN, Tkacheva NY, Vysotskiy MM. Antiprogestiny. *Problems of endocrinology*. 1994;40(3):53-54. (In Russ.)]
3. Lye SJ. The initiation and inhibition of labour: towards a molecular understanding. *Semin Reprod Endocrinol*. 1994;12(4):284-294.
4. Sakai N, Tabb T, Garfield RE. Modulation of cell-to-cell coupling between myometrial cells of the human uterus during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(2):472-480. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)91432-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(11)91432-X).
5. Skinner KA, Challis JR. Changes in the synthesis and metabolism of prostaglandins by human fetal membranes and decidua at labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(4):519-523. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90281-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90281-9).
6. Van Meir CA, Ramirez MM, Matthews SG. Chorionic prostaglandin catabolism is decreased in the lower uterine segment with term labor. *Placenta*. 1997;18(2):109-114.
7. Lye SJ, Ou CW, Teoh TG. The molecular basis of labour and tocolysis. *Fetal Matern Med Rev*. 1998;10(3):121-136.
8. Ермошенко Б.Г., Дорофеева И.В., Шубич М.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миометрия в родах (проводящая система матки) // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — Т. 3. — № 5. — С. 21–27. [Ermoshenko BG, Dorofeeva IV, Shubich MG. Strukturno-funktsional'nye osnovy koordinatsii sokratitel'noy deyatelnosti miometriya v rodakh (provodyashchaya sistema matki). *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2003;3(5):21-27. (In Russ.)]
9. Garfield RE, Sims S, Daniel EE. Gap junctions: their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science*. 1977;198(4320):958-960. <https://doi.org/10.1126/science.929182>.
10. Risek B, Guthrie S, Kumar N, Gilula NB. Modulation of gap junction transcript and protein expression during pregnancy in the rat. *J Cell Biol*. 1990;110(2):269-282. <https://doi.org/10.1083/jcb.110.2.269>.
11. Beyer EC, Kistler J, Paul DL, Goodenough DA. Antisera directed against connexin43 peptides react with a 43-kD protein localized to gap junctions in myocardium and other tissues. *J Cell Biol*. 1989;108(2):595-605. <https://doi.org/10.1083/jcb.108.2.595>.
12. Hutchings G, Gevaert T, Deprest J, et al. Immunohistochemistry using an antibody to unphosphorylated connexin 43 to identify human myometrial interstitial cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:43. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-43>.
13. Коновалов П.В., Горшков А.Н., Овсянников Ф.А., Митрофанова Л.Б. Ремоделирование миометрия при соединительнотканной дисплазии у женщин со слабостью родовой деятельности // Трансляционная медицина. — 2015. — № 6. — С. 39–46. [Konovalov PV, Gorshkov AN, Ovsyannikov FA, Mitrofanova LB. Remodeling of the myometrium with connective tissue dysplasia in women with uterine inertia. *Translational medicine*. 2015;(6):39-46. (In Russ.)]
14. Meyer RA, Laird DW, Revel JP, Johnson RG. Inhibition of gap junction and adherens junction assembly by connexin and A-CAM antibodies. *J Cell Biol*. 1992;119(1):179-189. <https://doi.org/10.1083/jcb.119.1.179>
15. Mitchell JA, Lye SJ. Regulation of connexin43 expression by c-fos and c-jun in myometrial cells. *Cell Commun Adhes*. 2001;8(4-6):299-302. <https://doi.org/10.3109/15419060109080741>.
16. Chwalisz K, Garfield RE. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide. In: *The uterus: endometrium and myometrium*. New York: Academy of Sciences; 1997. P. 238-253.
17. Challis JRG. Characteristics of parturition. In: *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. Philadelphia: Saunders Co.; 1998. P. 484-497.

■ Информация об авторах (*Information about the authors*)

Татьяна Ульяновна Кузьминых — д-р мед. наук, руководитель родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** 9260@mail.ru. Scopus ID: 56719818800. ResearcherID: U-8950-2017.

Вера Юрьевна Борисова — канд. мед. наук, научный сотрудник родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** borisova.ver@gmail.com. SPIN-код: 9499-9530.

Игорь Павлович Николаенков — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** nikolaenkov_igor@mail.ru.

Георгий Романович Козонов — канд. мед. наук, научный сотрудник родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** kozonovg@mail.ru.

Гулрухсор Хайбуллоева Тolibова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии. Отдел патоморфологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** gulyatolibova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>. SPIN-код: 7544-4825. Scopus ID: 23111355700. ResearcherID: Y-6671-2018.

Tatyana U. Kuzminykh — MD, PhD, DSci (Medicine), the Head of the Delivery Department. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** 9260@mail.ru. Scopus ID: 56719818800. ResearcherID: U-8950-2017.

Vera Yu. Borisova — MD, PhD, Researcher. The Delivery Department, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** borisova.ver@gmail.com. SPIN-code: 9499-9530.

Igor P. Nikolayenkov — MD, PhD. The Delivery Department, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** nikolaenkov_igor@mail.ru.

Georgy R. Kozonov — MD, PhD, Researcher. The Delivery Department, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** kozonovg@mail.ru.

Gulrukhsor Kh. Tolibova — MD, PhD, Senior Researcher. The Laboratory of Cell Biology, the Department of Pathology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** gulyatolibova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>. SPIN-code: 7544-4825. Scopus ID: 23111355700. ResearcherID: Y-6671-2018.