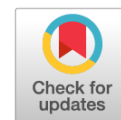


УДК 618.2:618.146-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD114934>

Биомеханизмы ремоделирования шейки матки и современные подходы к оценке степени ее зрелости

О.В. Пачулия¹, В.В. Халенко², М.О. Шенгелия¹, О.Н. Беспалова¹¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Уникальность шейки матки заключается в возможности ее ремоделирования: размягчения, сглаживания, полного раскрытия при рождении плода и обратной трансформации до исходного состояния — плотной длинной трубчатой структуры. Проблема нарушения цервикального ремоделирования рассмотрена в аспектах как преждевременных родов, так и перенашивания беременности при запоздалой трансформации шейки матки, ведущей к ее неготовности к родам. Гистологические, иммунологические и структурные динамические изменения шейки матки начинаются задолго до родов и отмечаются уже с I триместра гестации. Известно ограниченное количество способов оценки зрелости шейки матки, позволяющих прогнозировать преждевременные роды: во II и III триместрах это ультразвуковая цервикометрия и биохимический тест на определение содержания фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, в цервикальном канале, а при доношенной беременности — пальпаторная оценка степени готовности шейки матки к родам. Неадекватная оценка характеристик шейки матки является одним из факторов несвоевременной профилактики преждевременных родов, а при доношенной беременности ведет к некорректному выбору метода подготовки к родам. Необходима разработка новых подходов к комплексной оценке шейки матки (с применением существующих методов) и способов определения степени ее зрелости.

В данном обзоре на основании литературных данных таких баз, как PubMed, ResearchGate, Google Scholar, и электронных ресурсов Научной библиотеки им. М. Горького Санкт-Петербургского государственного университета, рассмотрена проблема диагностики созревания шейки матки. В обзоре проанализированы данные о молекулярно-биохимических и гистофизиологических процессах, происходящих в период созревания шейки матки на всех этапах гестации.

Исследователи сходятся во мнении, что основную роль в изменениях шейки на всех этапах гестации играют: реструктуризация/деорганизация коллагеновых волокон, снижение концентрации коллагена и эластина, расщепление гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы, повышение уровня аквапоринов и гидрофильности тканей, усиление васкуляризации, изменение содержания гликозаминогликанов и матриксных металлопротеиназ. Пальпаторная методика и ультразвуковая цервикометрия — наиболее распространенные способы определения длины шейки матки, обладающие недостаточной чувствительностью. Это, вероятно, связано с тем, что они не охватывают все патогенетические пути ремоделирования и не позволяют оценить все характеристики шейки матки. Повышение эффективности измерения возможно за счет внедрения комбинированных методик, а также использования перспективных методов, таких как эластография, ультразвуковая диагностика шейки матки с доплерометрической оценкой ее сосудов, а также определение фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, плацентарного $\alpha 1$ -микроглобулина в цервикальном секрете и релаксина в крови матери.

Понимание молекулярно-биохимических и гистофизиологических процессов, происходящих при ремоделировании шейки матки, имеет решающее значение для прогнозирования преждевременных родов, диагностики истмико-цервикальной недостаточности, понимания отсутствия своевременной готовности шейки матки, а также выбора способа преиндукции и индукции родов при необходимости. Недостаток клинических методов и отсутствие их объективности вызывает необходимость применения комбинированного подхода и поиска новых прогностических маркеров зрелости шейки матки.

Ключевые слова: ремоделирование; шейка матки; степень зрелости; релаксин; эластография.

Как цитировать:

Пачулия О.В., Халенко В.В., Шенгелия М.О., Беспалова О.Н. Биомеханизмы ремоделирования шейки матки и современные подходы к оценке степени ее зрелости // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 1. С. 81–95. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD114934>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD114934>

Biomechanisms of cervical remodeling and current approaches to maturity assessment

Olga V. Pachuliia¹, Vladislava V. Khalenko², Margarita O. Shengeliia¹, Olesya N. Bespalova¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The cervical remodeling process is unique and consists of softening, ripening, dilation at fetal birth, and repair to the original state, which is a dense long tubular structure. In this review, the problem of impaired cervical remodeling is discussed in both preterm birth and delayed transformation, which leads to the unpreparedness of the cervix for childbirth and prolongation of pregnancy. Histological, immunological and structural dynamic changes in the cervix begin long before delivery and are noted as early as the first trimester of gestation. There are a few ways to assess the maturity of the cervix. In the second and third trimester, in order to predict preterm birth, these are ultrasound cervicometry and a cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test. At full term, in order to determine its readiness for delivery, this is a palpation assessment. Inadequate assessment of the cervical characteristics is one of the factors of untimely prevention of preterm birth, and at full term leads to inappropriate choice of method of preparation for labor. It is necessary to develop new approaches to the comprehensive assessment of the cervix, using existing methods, and to discover new ways to assess its maturity.

In this review, the problem of cervical maturation diagnosis is considered based on literature data from such databases as PubMed, ResearchGate, and Google Scholar, as well as from electronic resources of the M. Gorky Scientific Library (St. Petersburg State University, Russia). This review analyzes data on molecular, biochemical and histophysiological processes occurring during cervical maturation at all stages of gestation.

It is generally accepted that the main role in cervical changes at all stages of gestation is played by: collagen fiber restructuring / desorganization, decreased concentrations of collagen and elastin, high molecular weight hylauronic acid cleavage, increased aquaporin level and tissue hydrophilicity, increased cervical vascularization, as well as changes in glycosaminoglycan and matrix metalloproteinase content. Palpatory technique and ultrasound cervicometry are the most common methods of determining the cervical length, which have insufficient sensitivity, probably because they do not cover all pathogenetic pathways of remodeling and cannot assess all cervical characteristics. Improvement of efficiency is possible through the introduction of combined techniques and the use of promising methods such as elastography, ultrasound diagnosis of the cervix with Doppler assessment of its vessels, determination of a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-like repeats-1 and placental $\alpha 1$ -microglobulin in cervical secretion, and relaxin in maternal blood.

Understanding the molecular, biochemical and histophysiological processes that occur during cervical remodeling is crucial for predicting preterm birth, diagnosing isthmic-cervical insufficiency, understanding the lack of timely cervical readiness, and choosing tactics – the method of preinduction and induction of labor if necessary. The lack of clinical methods and their lack of objectivity require a combined approach and the search for new prognostic markers of cervical maturation.

Keywords: remodeling; cervix; maturity; relaxin; elastography.

To cite this article:

Pachuliia OV, Khalenko VV, Shengeliia MO, Bespalova ON. Biomechanisms of cervical remodeling and current approaches to maturity assessment. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(1):81–95. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD114934>

Received: 27.11.2022

Accepted: 08.12.2022

Published: 28.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Характеристики шейки матки (ШМ) у небеременных женщин варьируют в зависимости от конституциональных особенностей, возраста, паритета родов [1]. При беременности ШМ претерпевает изменения: в отличие от плотной ШМ на ранних сроках, зрелая ШМ становится тонкой и легко растяжимой. Эта модификация консистенции ткани связана с гистологическими изменениями как внеклеточного матрикса, так и непосредственно самого клеточного состава. Изменения ШМ по типу размягчения впервые были описаны А. Хегаром в 1895 г. Основными компонентами субэпителиальной стромы ШМ являются фибриллярные белки и клеточные элементы: фибробласты, лимфоциты, гистиоциты. Внеклеточный матрикс преимущественно состоит из полисахаридов, белков, мукопротеидов, а также молекул воды и электролитов [2].

Во время беременности происходит частичная реорганизация структур ШМ и пролиферация эндоцервикальных эпителиальных клеток, благодаря чему эндоцервикальные железы к концу беременности занимают около 50 % всей массы ШМ. Эпителиальные клетки синтезируют дефензины, слизь, интерлейкин-6 и -8, ферменты (влияющие на биосинтез простагландинов), ингибиторы протеаз. Постепенное уменьшение площади цервикальных желез после 31-й недели беременности коррелирует с прогрессирующим размягчением ШМ [2].

ФАЗЫ СОЗРЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

В период беременности шейка матки претерпевает значительные структурные изменения, которые R. Word

и соавт. (2007) [3] условно разделили на четыре фазы: размягчение, созревание, раскрытие и восстановление. Четких границ между фазами нет, и они могут протекать как синхронно, так и метахронно [4] (рис. 1).

Фаза размягчения

Размягчение (фаза 1) — это наиболее длительная фаза, характеризующаяся изменением биомеханических свойств ШМ с прогрессирующим снижением жесткости ткани без потери ее прочности. Фаза начинается с первого месяца гестации под трофическим влиянием различных гормонов (преимущественно прогестерона) и стероидов яичников [5].

ШМ становится более податливой, и в то же время снижается ее прочность за счет реорганизации коллагена (I типа — на 70 % и III типа — на 30 %), усиления васкуляризации, отека, гипертрофии стромы и гиперплазии шейечных желез, снижения матрицеллюлярных белков. Коллаген — это наиболее распространенный белковый компонент ШМ, а фибриллярный коллаген — основной структурный белок, влияющий на ее растяжимость. Некоторые исследования показывают, что концентрация коллагена в ШМ прогрессирует с увеличением возраста пациентки, а его плотность коррелирует с паритетом родов [6]. На изменения в структуре коллагена влияет состав гликозаминогликанов внутриклеточного матрикса. Общее содержание гликозаминогликанов в ШМ увеличивается с прогрессированием беременности и сопровождается резким изменением состава [7]. Гликозаминогликаны включают несulfатированные гликозаминогликаны, гиалуроновую кислоту, а также белки, содержащие sulfатированные цепи гликозаминогликанов (дерматансульфат,

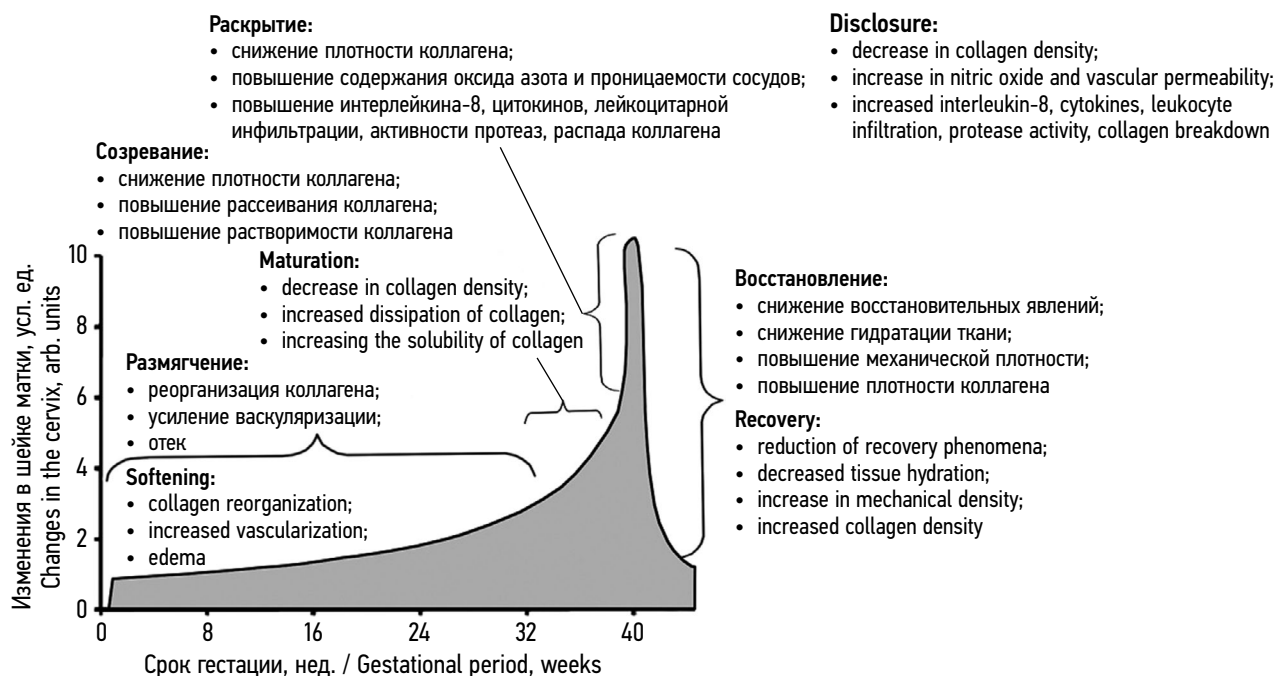


Рис. 1. Изменения в шейке матки во время беременности [3] (перевод А.В. Мохначева, О.Н. Беспаловой)

Fig. 1. Changes in the cervix during pregnancy [3] (transl. by A.V. Mokhnachyov and O.N. Bespalova)

хондроитинсульфат и гепаринсульфат) и протеогликаны (версикан, декорин, бигликан, фибромодулин и асперин) [8].

Эластин кодируется геном *ELN* (геном эластина человека), синтезируется фибробластами с образованием предшественника — тропоэластина [9], и выполняет важные функции в органах, подверженных постоянному растяжению и сжатию. В процессе ремоделирования эластина может претерпевать деградацию с участием эластаз полиморфноядерных лейкоцитов, а также эндопептидаз с образованием аминокислот и путей миграции клеток [10]. В ходе исследования D. Rotten et al. (1988) в биопсийном материале ШМ беременных женщин выявлены снижение содержания эластина в тканях ШМ, а также постоянная дезорганизация и диссоциация его структур по мере прогрессирования беременности [11].

В раннем периоде размягчения количество зрелых перекрестно сшитых коллагеновых белков уменьшается и заменяется незрелыми коллагеновыми фибриллами, что способствует повышению податливости тканей. Ранние изменения прочности во время фазы размягчения частично являются результатом изменений количества и типа поперечных связей коллагена и ассоциированы со снижением экспрессии двух матрицеллюлярных белков — тромбоспондина 2 и тенасцина С [12]. Повышенная

экспрессия водных каналов (аквапоринов) приводит к гидратации ткани, что вызывает диспергирование коллагеновых волокон и повышает их чувствительность к эндогенным протеазам [13].

Исследования экспрессии генов выявили потенциально важную роль эпителия ШМ в поддержании иммунокозального барьера во время ее размягчения и созревания. Отмечено увеличение уровней защитных барьерных белков: фактора трилистника 1 (TFF1) и ингибитора сериновой протеазы Kazal типа 5 (SPINK5), препятствующих проникновению инфекции. Снижение или отсутствие выраженности этих защитных элементов может способствовать предрасположенности к преждевременным родам, опосредованным инфекцией [14, 15] (рис. 2).

Экспрессия гена *Pscr4*, кодирующего клеточный белок Пуркинье 4 (специфический для нейронов регуляторный белок кальмодулина, ингибирующий апоптоз), снижается по мере прогрессирования ремоделирования [2]. Кроме того, в эпителии вырабатываются ферменты, активность которых повышается во время созревания ШМ, такие как HAS2 (гилауронансинтаза 2) и SRD5a1 (5-альфа-редуктаза 1). SRD5a1 участвует в локальном метаболизме прогестерона в ШМ. При инактивации этого фермента в ШМ накапливается неметаболизированный прогестерон, препятствующий инициации ее созревания [16].

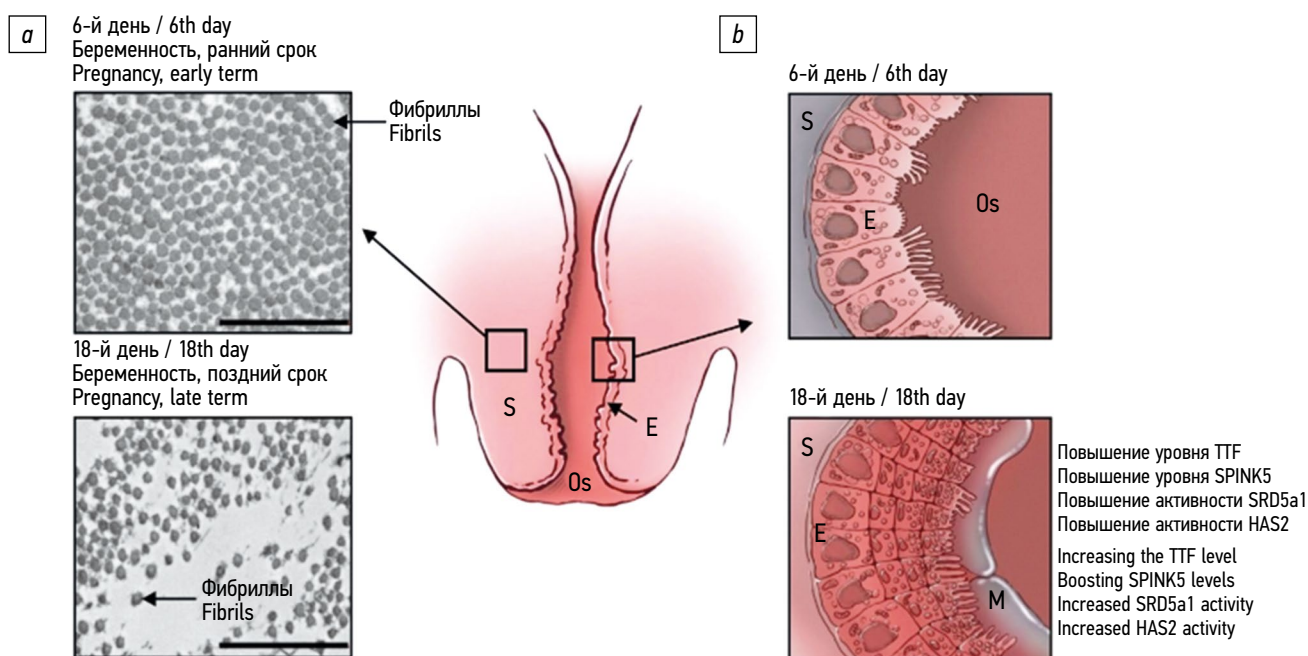


Рис. 2. Изменения в строме и эпителии шейки матки мыши в процессе ремоделирования [14]: *a* — изменения в строме на 6-й и 18-й дни: этап дезорганизации внеклеточного матрикса (трансмиссионная электронная микроскопия поперечного сечения коллагеновых фибрилл, увеличение $\times 20\,500$); *b* — изменения в эпителии на 6-й и 18-й дни: повышенная экспрессия белков. TFF1 — фактор трилистника 1; SPINK5 — ингибитор сериновой протеазы Kazal типа 5; SRD5a1 — 5-альфа-редуктаза 1; HAS2 — гиалауронансинтаза 2; S — строма; E — эпителий; Os — зев шейки матки; M — слизистые включения

Fig. 2. Changes in the mouse cervival stroma and epithelia during the remodeling process [14]: *a*, changes in the stroma on the 6th and 18th day: the stage of disorganization of the extracellular matrix (transmission electron microscopy of a cross section of mouse cervical collagen fibrils, zoom $\times 20,500$); *b*, changes in the epithelium on the 6th and 18th day: the increased expression of proteins. TFF1 — trefoil factor 1; SPINK5 — serine protease inhibitor Kazal type 5; SRD5a1 — steroid 5 alpha reductase type 1; HAS2 — hyaluronan synthase 2; S — stroma; E — epithelium; Os — cervical opening; M — mucus

Участие стероидных гормонов. У большинства видов млекопитающих стероидные гормоны, эстроген и прогестерон, оказывают минимальное влияние на созревание ШМ в отсутствие пептидного гормона релаксина. Прогестерон без релаксина или эстрогена не влияет на рост и растяжимость ШМ. Гормональная регуляция, пожалуй, наиболее изученный аспект созревания ШМ. Тем не менее на животных моделях не до конца воссоздана человеческая гормональная регуляция. Так, эффект прогестерона уменьшается пропорционально степени зрелости ШМ. У мышей это происходит в результате уменьшения синтеза прогестерона в яичниках, а также увеличения метаболизма прогестерона в ШМ из-за повышенной экспрессии SRD5a1. В случае ингибирования активности SRD5a1 выявлен локальный метаболизм стероидных гормонов в ШМ [14, 17].

Повышенная экспрессия 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 в эпителии ШМ поддерживает повышенный уровень прогестерона при сниженной концентрации эстрадиола. Во время созревания и раскрытия ШМ экспрессия этого фермента подавляется, что способствует увеличению синтеза эстрадиола и ослаблению действия прогестерона. Кроме того, сохраняющаяся активность редуцирующей 20 α -гидроксистероиддегидрогеназы (альдо-кеторедуктазы 1C1) способствует дальнейшей потере функции локального прогестерона [18].

Таким образом, уровни циркулирующих в крови стероидных гормонов не всегда отражают локальную концентрацию стероидов в микроокружении ШМ, как это было описано в экспериментальной модели мышей с отсутствием экспрессии SRD5a1. Хотя пути созревания ШМ различны у человека и мыши, локальный метаболизм стероидных гормонов является общим механизмом для реализации процесса ремоделирования [14]. Необходимы дальнейшие исследования локальной гормональной активности как на животных, так и на человеческих моделях.

Фаза созревания

Быстротечная фаза 2 начинается до развития регулярной маточной активности за несколько недель/дней до родов. Характеризуется максимальной потерей прочности на растяжение. Переход к этой фазе опосредуется гормональным воздействием: снижением синтеза и усилением метаболизма прогестерона в ШМ и усилением синтеза эстрадиола и релаксина [14]. Исследование генов сборки коллагена [17] показывает продолжение процессов, начатых в фазе размягчения. К ним относятся повышение синтеза протеогликанов, разрушающих матрикс, таких как гиалуронан и декорин, а также васкуляризация, увеличение содержания гиалуроновой кислоты, разрыхление коллагеновой матрицы с повышенной растворимостью коллагена (деградацией поперечно сшитого коллагена), изменения в распределении воспалительных клеток (провоспалительных миелоидных и лимфоидных фенотипов,

цитокинов, регуляторов хемотаксиса и клеток, способных индуцировать окислительные стрессоры), усиление роста и гидратации тканей ШМ [19, 20].

Повышенная экспрессия гиалуроновой синтазы 2 с последующим увеличением уровня гиалуроновой кислоты является отличительной чертой созревания и раскрытия ШМ [21]. Так, на моделях мышей молекулярная масса гиалуроновой кислоты ШМ преимущественно высокая до родов и низкая — сразу после родов. На первом этапе (во время созревания) большая молекулярная масса гиалуроновой кислоты и ее ассоциация с уровнем протеогликана версикана необходимы для повышения вязкости, упругости, растяжимости тканей, гидратации и дезорганизации коллагенового матрикса. Далее увеличиваются активность гиалуронидазы и количество дезинтегрин и металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина 1 (ADAMTS1), что приводит к нарушению перекрестных связей и разрушению гиалуроновой кислоты. Так, повышенное расщепление на структуры меньшего размера может быть вторым шагом в необходимой для раскрытия ШМ потере ее прочности [14].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях (крысах) показано увеличение пролиферации эпителия слизистой оболочки ШМ во второй половине беременности. В эпителии увеличивается количество вакуолей, секретирующих и содержащих муцин [22, 23]. Во время размягчения и созревания эпителий ШМ поддерживает баланс жидкости и барьер проницаемости за счет регулируемой экспрессии аквапоринов, белков щелевых соединений коннексинов 26 и 43, гиалуроновой синтазы 2, десмоглеинов и белков клаудина [13]. В фазу созревания, привлечение в строму макрофагов и нейтрофилов менее значимо, нежели в последующих [2, 14].

Таким образом, именно вариации изменений содержания протеогликанов и пропорций различных гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты, дерматансульфата, хондроитинсульфата и гепарансульфата) являются клиническим признаком созревания и раскрытия ШМ [24].

В экспериментальном исследовании M. Ruscheinsky и соавт. (2008) [25] предположили, что гиалуроновая кислота выполняет множественные клеточно-специфические функции в тканях ШМ: модуляцию структуры и целостности тканей, миграцию и дифференцировку эпителиальных клеток. Повышенная экспрессия гиалуроновой синтазы 2 и последующее увеличение гиалуроновой кислоты являются отличительными чертами созревания и раскрытия ШМ [21]. При этом протеогликановые, содержащие сульфатированные цепи гликозаминогликанов, модулируют размер фибрилл коллагена, расстояние между ними и доступ к протеазам [26].

В работе A. Dubicke и соавт. (2016) [27] с помощью проточной цитометрии выявлено увеличение количества макрофагов в биоптатах субэпителия и стромы ШМ на поздних сроках гестации. Это подтверждает концепцию о присутствии и вероятной активности макрофагов

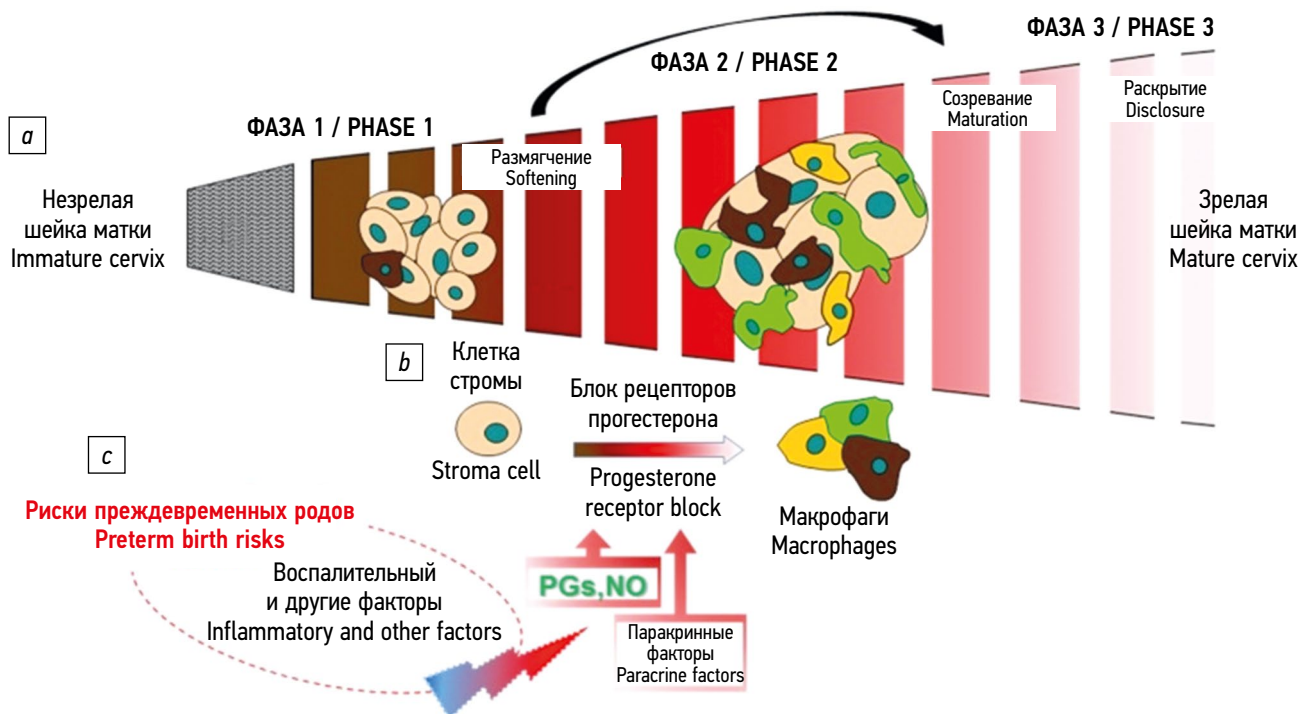


Рис. 3. Схематическая модель преждевременных родов [5]: *a* — изменения в шейке матки при переходе с фазы размягчения к фазе созревания, характеризующиеся увеличением количества макрофагов; *b* — изменения в шейке матки при переходе с фазы созревания к фазе раскрытия под влиянием прогестерона и паракринных факторов (PGs, NO); *c* — воспалительные и другие факторы способны увеличивать риски преждевременных родов при влиянии на процессы ремоделирования. PGs — простагландины; NO — оксид азота

Fig. 3. Schema of preterm labor [5]: *a*, morphological structure changes in the cervix during the transition from the softening phase to the maturation phase, characterized by an increase in the number of macrophages; *b*, changes in the cervix in the transition from the phase of maturation to the phase of opening under the influence of progesterone and paracrine factors (PGs, NO); *c*, inflammatory and other factors are able to increase the risk of preterm birth when affecting the remodeling processes. PGs — prostaglandins; NO — nitric oxide

в процессе ремоделирования ШМ. Кроме того, увеличивается экспрессия макрофагами матричных металлопротеиназ, участвующих в активации (CD147) и ремоделировании (CD169) клеточного матрикса, и снижается активность матричных металлопротеиназ, связанных с адгезией (CD11bhigh) и миграцией (CD54). Исходя из этого некоторые авторы характеризуют нормальное созревание ШМ как стерильное воспалительное состояние, вызывающее ее ремоделирование, способствующее раскрытию [28]. Известно, что макрофаги могут синтезировать оксид азота и простагландины. Их ингибирование подавляет размягчение и созревание ШМ, в то время как стимуляция выработки оксида азота или применение простагландинов ускоряют ее ремоделирование и созревание как на животных моделях [29], так и на человеческих [30].

Изучая модели преждевременных родов, S.M. Yellon и соавт. (2020) [31] выдвинули гипотезу о том, что стромальные фибробласты объединяют локальные и системные факторы через паракринное (простагландины, в частности F2 α , оксид азота, провоспалительные и связанные с фагоцитами цитокины, хемокины, связанные с гипоксией молекулы, васкулоэндотелиальные факторы роста и др.) влияние на рецепторы прогестерона и регулируют функции резидентных макрофагов, опосредующих изменения

во внеклеточном матриксе стромы ШМ. Фибриллярный коллаген во внеклеточном матриксе стромы постепенно заменяется коллагеном с меньшими поперечными связями [5] (рис. 3).

Програнулин — гликопротеид, участвующий в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировке. N. Akiba и соавт. (2022) отмечают повышение концентрации програнулина в сыворотке крови на поздних сроках беременности по сравнению с показателями в середине беременности и во время родов. Наиболее достоверно значимая корреляция обнаружена между концентрацией програнулина в цервикальной слизи и значением по шкале Бишопа в баллах перед началом родов [32].

Фаза раскрытия

Фаза 3 характеризуется полным раскрытием ШМ до таких размеров (10 см), чтобы обеспечить прохождение плода по родовым путям на всех сроках гестации. Учитывая короткую продолжительность фаз созревания и раскрытия, трудно идентифицировать процессы, различающие эти две параллельно протекающие фазы. Для фазы раскрытия характерна лейкоцитарная инфильтрация с высвобождением коллагеназ и протеаз во внеклеточный матрикс стромы ШМ. Это наиболее изученная

фаза благодаря возможности взятия биопсийного материала.

Согласно экспериментальной работе С.Р. Mendelson (2009) [33] на мышах как срочные, так и преждевременные роды связаны с воспалительной реакцией. В случае преждевременных родов причиной повышения уровней воспалительных маркеров в амниотической жидкости и миграции воспалительных клеток является инфекционный агент [34]. Причина характерных изменений при срочных родах до сих пор не изучена.

Все больше данных свидетельствует о том, что при родах в условиях доношенной беременности механическое растяжение [35], вызванное растущим плодом, а также производимые им гормональные сигналы [36], способствуют выработке хемокинов, привлекающих макрофаги. Регуляция путей воспалительных реакций с высвобождением цитокинов и активацией факторов воспалительной транскрипции NF-κB и AP-1 также активируется растяжением миометрия. Так, активация фактора NF-κB способствует сократительной способности матки посредством прямой активации сократительных генов (например,

циклооксигеназы 2, рецептора окситоцина и коннексина) [37] и невосприимчивости рецепторов прогестерона.

В экспериментальном исследовании E. Radnaa и соавт. (2021) с воссозданием модели искусственных экзосом, содержащих HMGB1 (амфотерин — ядерный негистоновый белок, играющий роль в воспалении, являясь цитоактивным медиатором, воздействующим на рецепторы RAGE и TLR4), подтверждает паракринную передачу сигналов экзосомами амниона, способствующих активации подготовки родовых путей. В исследовании также выявлено, что в совокупности экзосомы, содержащие другие белковые структуры (DAMP, SASP, MAPK), также могут формировать воспалительный порог, необходимый для инициации родов. В подтверждение этого Gomez-Lopez group (2021) доказала, что интраамниотическая инъекция HMGB1 индуцирует активацию инфламмосом для усиления локального воспаления, связанного с преждевременными родами, на модели мыши [38].

Возможным фактором, влияющим на экспрессию белков, в частности коннексина, является таурин (сульфоаминокислота, образующаяся в организме из аминокислоты

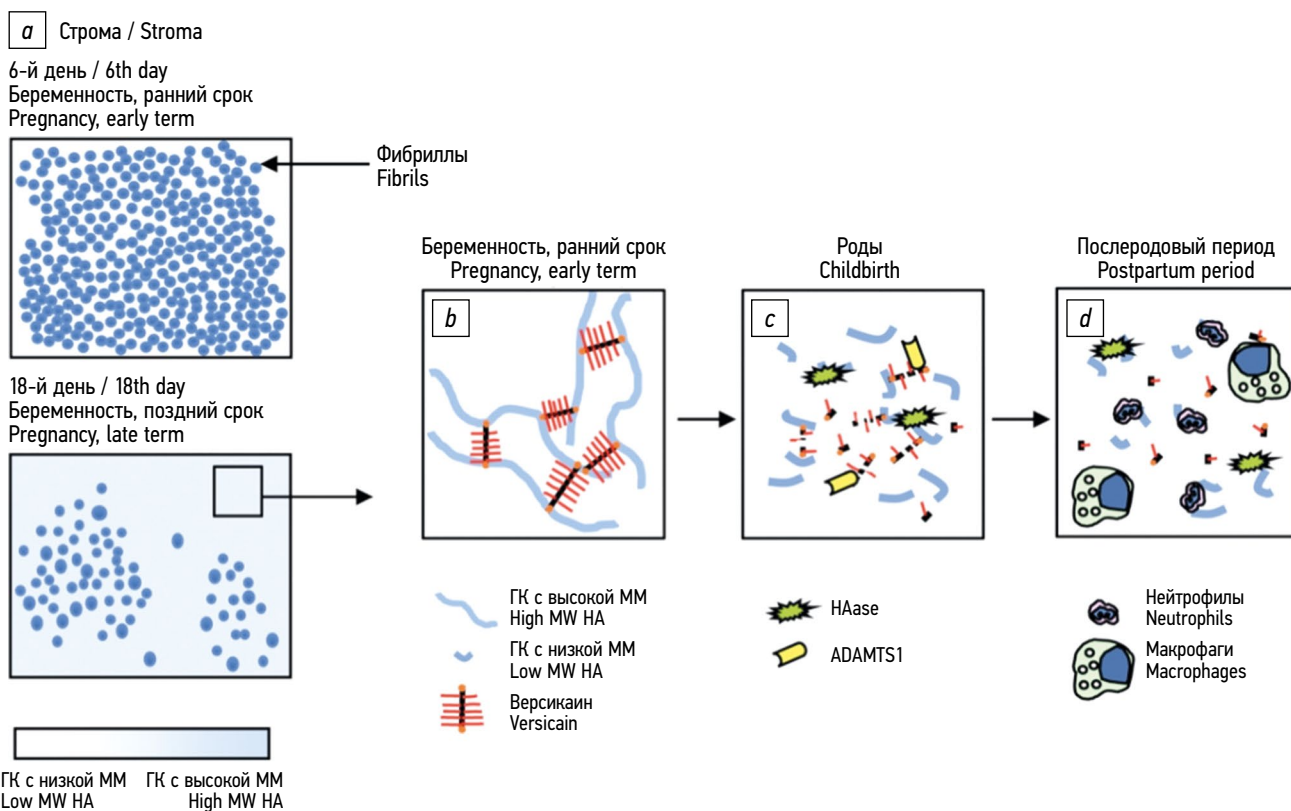


Рис. 4. Изменения в строме шейки матки в процессе ремоделирования [14]. *a* — изменение расположения фибрилл и преобладание гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой; *b* — беременность: образование перекрестных связей между гиалуроновой кислотой и версиканом; *c* — поздние сроки беременности, роды: разрушение гиалуронидазой, а также дезинтегрином и металлопротеиназой с мотивами тромбоспондина-1 перекрестных связей между гиалуроновой кислотой и версиканом; *d* — послеродовый этап: репарация с привлечением нейтрофилов и макрофагов. ГК — гиалуроновая кислота; MM — молекулярная масса

Fig. 4. Cervical stroma changes during the remodeling process [14]. *a*, change of pattern in fibril arrangement and the increase in high molecular weight hyaluronic acid; *b*, pregnancy: cross-linking between hyaluronic acid and versican; *c*, late pregnancy, labor: cleavage of cross-links between hyaluronic acid and versican by hyaluronidase and a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-like repeats-1; *d*, postnatal stage: repair involving neutrophils and macrophages. HA — hyaluronic acid; MW — molecular weight

цистеина). В исследовании Y. Yan и соавт. (2022) выявлено, что таурин усиливает экспрессию α -SMA (актина) и SM-22 (тяжелых цепей гладкой мускулатуры 22), одновременно ослабляя клетки гладкой мускулатуры ШМ и подавляя экспрессию коннексина 43. Авторы сделали вывод, что таурин может играть роль в преждевременном созревании ШМ [39].

В исследовании Y. Stjernholm и соавт. (2000) показано, что у небеременных женщин при биопсии тканей ШМ дендритные клетки и миелоидные антигенпрезентирующие клетки малочисленны или практически не определяются, но в то же время эти же клетки в изобилии присутствуют в период родов [40]. Характерно увеличение Т-лимфоцитов с преобладанием CD4⁺ в ШМ при доношенной беременности и возрастание их уровня в 10 раз в период родов. Отмечено также увеличение количества резидентных макрофагов как в строме, так и в субэпителиальных областях ШМ мышей при срочных родах по сравнению с показателями при недоношенной беременности (на 30-й неделе гестации) [12].

Ряд исследователей [41] обнаружили взаимосвязь родов со значительным увеличением экспрессии мРНК интерлейкина-1 β , -6 и -8 в ШМ и миометрии, экспрессии мРНК интерлейкина-6 и -8 в хорио-децидуальной оболочке и экспрессии мРНК интерлейкина-1 β и -8 в амнионе. Характерно также повышенное присутствие индуцибельной синтетазы оксида азота в строме ШМ у женщин с доношенной беременностью независимо от наступления родов [42].

Можно предположить, что конвергенция воспалительных стимулов и факторов риска способствует раскрытию ШМ в срок. Разнообразные провоспалительные стимулы (бактериальный или вирусный биом во влагалище), патофизиологические факторы (чувствительность) или генетическая предрасположенность могут в конечном итоге изменить баланс между местными противовоспалительными процессами и метаболизмом простагландинов и превысить порог ускорения ремоделирования ШМ, что приведет к преждевременным родам [14, 31].

Описано влияние повышенной секреции кортизола надпочечниками плода человека на экспрессию гена простагландинсинтазы 2 в плаценте, что приводит к увеличению продукции простагландина E2 в области ШМ и последующему ремоделированию ее матрикса [43].

Гистологически фаза проявляется расщеплением гиалуроновой кислоты и версикана гиалуронидазой и ADAMTS [14] (рис. 4).

Фаза восстановления

Фаза 4 направлена на восстановление целостности и барьерной функции ШМ для возможной реализации последующих родов.

Послеродовое ремоделирование характеризуется повышенной экспрессией генов, участвующих в сборке зрелого коллагена и синтезе матриксных белков, способствующих образованию плотной соединительной ткани [25].

Во время послеродового восстановления низкомолекулярная гиалуроновая кислота, фрагменты версикана и поврежденный коллаген уничтожаются с помощью нейтрофилов и макрофагов. В этот период также активируются металлопротеиназы, белки внеклеточного матрикса (SPARC, тромбоспондин-1, -2 и тенасцин С) [44] и гены, управляющие путями дифференцировки эпителия [45], а также эозинофилы [46]. Послеродовая активация макрофагов M1 и нейтрофилов генерирует провоспалительные молекулы, необходимые для очистки матрикса, тогда как активация макрофагов M2 предотвращает чрезмерную воспалительную реакцию и способствует восстановлению тканей. Таким образом, послеродовый период характеризуется провоспалительной реакцией [14, 47].

Важным компонентом в фазе восстановления являются эластиновые волокна, обеспечивающие обратную растяжимость и восстановление структур ШМ. Их роль подтверждена снижением содержания эластиновых волокон у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и увеличением частоты цервикальной недостаточности у женщин с генетической мутацией фибриллина (компонента эластиновых микрофибрилл) [48].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЗРЕЛОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ

Основываясь на фундаментальных сведениях о биохимических и гистофизиологических процессах, происходящих во время созревания ШМ, в клинической практике для оценки наступления родов наиболее часто применяют следующие методы: при преждевременных родах — цервикометрию, при доношенной беременности — пальпаторную оценку. Комбинированный подход к оценке зрелости ШМ помимо вышеупомянутых методов может включать эластографию, ультразвуковую диагностику ШМ и определение уровней протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР1), плацентарного α 1-микроглобулина (ПАМГ) и релаксина.

Шкала Бишопа. Известен способ, позволяющий прогнозировать характер родовой деятельности по степени зрелости ШМ, определяемой по данным вагинального исследования. Данная шкала в модификации J. Burnett (1966) — это система оценки ШМ, наиболее часто используемая в клинической практике. В 1964 г. E. Bishop впервые представил Pelvic score для субъективной оценки готовности ШМ к индукции срочных родов у повторнородящих женщин, но в последствии она была перекалибрована в индикатор созревания ШМ во время беременности и родов. Оценка зрелости ШМ по Бишопу является мануальной, поэтому ее основным недостатком стала субъективность интерпретации результатов ручного обследования [4]. Тем не менее этот метод самый распространенный и наименее финансово затратный.

Ультразвуковая цервикометрия. В 1986 г. J.A. O'Leary и R.E. Ferrell предприняли первую попытку оценить зре-

лость ШМ трансабдоминальным ультразвуковым датчиком. Затем в 2000 г. V. Ware и D. Raynor использовали для этих целей трансвагинальный датчик [49]. Ультразвуковые методики позволяют оценить более точно длину ШМ (при цервикометрии), нежели мануально, но не показывают консистенцию и упругость органа.

Чувствительность вышеупомянутых методов довольно низкая (25–30 % для гинекологического исследования и 35–40 % для цервикометрии), что не позволяет использовать их самостоятельно в качестве скрининга на наличие риска преждевременных родов [50]. Недостатки этих клинических методов и отсутствие их объективности дают возможность поиска новых прогностических подходов оценки готовности ШМ к родам.

Гистологические инвазивные методики исследования ШМ нашли применение лишь на экспериментальных животных моделях. Метод крайне трудно интерпретировать из-за сложности получения биологического материала и отсутствия диагностических критериев.

Эластография. Эластометрия/эластография ШМ впервые описана S. Yamaguchi в 2007 г. Она основана на изменении плотности тканей и предназначена для прогнозирования преждевременных родов и оценки готовности ШМ к родам [51]. Существуют следующие подтипы эластографии: эластография сдвиговой волны, компрессионная эластография (качественная и количественная), E-servix. Недостатком методики является отсутствие общепринятых оценочных шкал, тем не менее предприняты попытки к их созданию, результатами которых стали цветовая шкала Preis 2010 и шкалы В.Е. Гажоновой (2008) и С.В. Нагорневой (2021). Несмотря на то что на сегодняшний день роль эластографии в клинической практике минимальная, методика позволяет прогнозировать успешную подготовку ШМ к родам более точно, чем пальпаторная оценка [52].

Допплерометрия. Изучению гемодинамики ШМ у беременных посвящено небольшое количество работ, ограниченных данными о доплеровских показателях в нисходящих ветвях маточных артерий без учета кровотока в сосудах стромы ШМ. Н.Е. Яннаева и соавт. утверждают, что изменение в последние 2 нед. гестации характеризуются не только увеличением кровотока в маточных артериях, но и усилением кровенаполнения ШМ за счет постоянно возрастающего артериального притока, снижения периферического сопротивления сосудов и увеличения объема венозного русла ШМ на фоне кавернозноподобной трансформации вен.

Ультразвуковое определение степени зрелости ШМ накануне родов заключается в прогнозировании развития негативных акушерских исходов при диагностике за 1–5 дней до родов незрелой ШМ (с индексом васкуляризации менее 2 %). Для этого проводят ультразвуковое трансвагинальное исследование в трехмерном доплеровском режиме с учетом таких показателей, как индекс васкуляризации, индекс кровотока и васкуляризационно-поточный индекс [53].

Биохимические методы. Помимо биофизических методов, существуют разработки биохимических методов оценки зрелости ШМ. Согласно клиническим рекомендациям дополнительными эффективными маркерами для диагностики преждевременных родов являются уровни ПСИФР-1 (чувствительность — 92,1 %, специфичность — 90,5 %) и ПАМГ-1 (чувствительность — 96,8 %, специфичность — 98,3 %) [50]. ПАМГ-1 находится в очень высокой концентрации в амниотической жидкости и в очень низкой — в вагинальном секрете. Предпринята попытка создания клинического теста Partosure. Следует рекомендовать одновременное с цервикометрией применение теста на определение ПАМГ-1 в вагинальном секрете как метода с высокой специфичностью и прогностической ценностью для определения возможности амбулаторного лечения при угрозе преждевременных родов [54].

Инсулиноподобные факторы роста играют важную роль в процессе роста плода и плаценты. Фосфорилированный ПСИФР-1 синтезируется децидуальными клетками, в то время как плодные воды содержат значительное количество нефосфорилированных и, в меньшей степени, фосфорилированных форм ПСИФР-1–6. При приближении срока родов плодная оболочка начинает отделяться от децидуальной оболочки, в результате чего небольшое количество фосфорилированного ПСИФР-1 попадает в цервикальное отделяемое [55].

Тесты на определение фосфорилированного ПСИФР-1 (Актим Партус, Актим Пром) в цервикальном секрете для оценки зрелости ШМ имеют высокую прогностическую ценность и указаны в клинических рекомендациях для повсеместного использования [50]. В ходе исследования Л.А. Дальниковской и соавт. выявлено, что достоверными прогностическими признаками высокого риска развития преждевременных родов или позднего аборта помимо укорочения длины ШМ являются повышенные уровни матриксной металлопротеиназы-9, фибронектина и ПСИФР-3 в сыворотке крови беременных во II триместре [56]. Исследование ПСИФР является перспективным лабораторным направлением в структуре комплексной оценки готовности организма к родам.

Релаксин. Ряд авторов считают определение уровня релаксина высокоэффективным методом прогнозирования неразвивающейся беременности еще до этапа ее реализации с целью идентификации пациенток группы высокого риска с последующим выбором оптимальной патогенетически обоснованной тактики их ведения и исключения полипрагмазии [57].

Релаксин — двухцепочечный пептидный гормон, схожий с инсулином и инсулиноподобными факторами роста по структуре, впервые открытый в 1926 г. F. Hisaw. Как и инсулин, зрелый релаксин образуется в результате процессинга прорелаксина в двухцепочечный пептид (цепи А и В) с помощью конвертаз. Вырабатывается желтым телом, децидуальной оболочкой и плацентой.

Таблица. Роль релаксина в период гестации [59]**Table.** The role of relaxin during gestation [59]

Ранние сроки	Поздние сроки
<ul style="list-style-type: none"> • при изменении в клетках стромы эндометрия играет важную роль в его децидуализации (превращении удлиненных фибробластоподобных мезенхимальных клеток стромы матки в округлые эпителиоподобные клетки); • модулирует активность ММП (ингибирует активность ММП-1 и -3, увеличивает активность ММП-2); • повышает локальную концентрацию иммунокомпетентных клеток, избирательно увеличивает количество нейтрофилов, CD56-позитивных (маточных натуральных киллеров) и CD68-позитивных (макрофагов) клеток в эндометрии и не оказывает влияния на CD3-позитивные (Т-лимфоциты) клетки, экспрессию синтазы оксида азота 2 и продукцию оксида азота; • усиливает ангиогенез и тем самым благоприятствует имплантации эмбриона (васкуляризации эндометрия); • ингибирует активацию рецепторов стероидных гормонов и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами гамма, способную стать причиной нарушения дифференцировки и инвазии цитотрофобласта, а также снижения уровня васкулоэндотелиальных факторов роста 	<ul style="list-style-type: none"> • стимулирует созревание шейки матки путем регуляции последовательных процессов деградации и ремоделирования коллагена; • вызывает расслабление связок лонного сочленения тазовых костей, что способствует оптимальной подготовке материнского организма к физиологическим родам; • стимулирует увеличение уровня интерлейкина-6 и -8 в плодных оболочках, вызывающее родовую деятельность; • связан с лактацией и, по некоторым сообщениям, проявляет эффект активирования роста тканей млекопитающих; • адаптация сердечно-сосудистой системы матери с помощью RXFP1 (рецептора ангиотензина II) оказывает кардиопротективное действие

Примечание. ММП — матриксная металлопротеиназа.

Наибольшая концентрация релаксина в крови отмечена в 13–14 нед. гестации [57].

Обнаружено 7 пептидов релаксина: человеческие релаксины 1, 2 и 3, инсулиноподобные пептиды 3 и 5, эффект которых осуществляется через рецепторы RXFP-1, -3, -2, -4, родные рецепторы для инсулиноподобных пептидов 4 и 6 еще не идентифицированы. Релаксин 2 в основном экспрессируется в желтом теле, тогда как релаксин 1 экспрессируется в децидуальной оболочке, трофобласте. Оба пептида могут участвовать в ремоделировании ШМ во время беременности. Наиболее изучена роль релаксина в мезентериальных, почечных и маточных кровеносных сосудах. Однако, вероятно, он также участвует в плацентарной сосудистой сети. Установлено, что у животных релаксин готовит родовые пути к родам, включая созревание ШМ, утолщение эндометрия матки, а также повышение васкуляризации и изменение синтеза коллагена (таблица) [59].

Исследователи сосредоточили внимание на аутокринной/паракринной роли релаксина в преждевременном разрыве плодных оболочек, на которое приходится 30–40 % преждевременных родов, и показали, что экспрессия генов и белков релаксина в децидуальной оболочке и плаценте повышена у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек. В то же время D.O.C. Anumba и соавт. выяснили, что у пациенток с повторным выкидышем в анамнезе наблюдают низкий уровень циркулирующего релаксина в течение всех триместров беременности в отличие от женщин без выкидышей [60]. С учетом его гистофизиологического эффекта можно рассматривать релаксин в качестве нового перспективного предиктора, отражающего степень зрелости ШМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обобщении данных различных экспериментальных и клинических исследований можно предположить, что процесс ремоделирования ШМ протекает путем реализации асептического воспаления. Основную роль в изменениях ШМ на всех этапах гестации играют: реструктуризация/дезорганизация коллагеновых волокон, снижение концентрации коллагена и эластина, расщепление гиалуроновой кислоты высокой молекулярной массы, повышение содержания аквапоринов и гидрофильности тканей, усиление васкуляризации ШМ, изменение содержания гликозаминогликанов и матриксных металлопротеиназ. Пальпаторная методика и ультразвуковая цервикометрия — наиболее распространенные способы определения длины ШМ, обладающие недостаточной чувствительностью. Это, вероятно, связано с тем, что они не охватывают все патогенетические пути ремоделирования и не позволяют оценить все характеристики ШМ.

Понимание молекулярно-биохимических и гистофизиологических процессов, происходящих при ремоделировании ШМ, имеет решающее значение для прогнозирования преждевременных родов, диагностики истмико-цервикальной недостаточности, понимания отсутствия своевременной готовности ШМ, а также выбора способа преиндукции и индукции родов при необходимости.

В работе описаны структурные процессы, происходящие на каждой из четырех фаз созревания ШМ. Тем не менее индивидуальная оценка каждой из фаз затруднительна, поскольку они могут протекать параллельно, последовательно или перекрестно. Таким образом, подход к оценке степени зрелости ШМ не может быть односторонним и основанным

только лишь на одном методе диагностики. Недостатки клинических методов и отсутствие их объективности вызывает необходимость применения комбинированного подхода и поиска новых прогностических маркеров зрелости ШМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья выполнена в рамках федерального научного исследования FGWN-2022-0002 «Разработка диагностических критериев прогнозирования и преодоления репродуктивных потерь».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова* — концепция и дизайн исследования; *В.В. Халенко, О.В. Пачулия* — написание текста; *О.В. Пачулия, М.О. Шенгелия, О.Н. Беспалова* — редактирование рукописи; *В.В. Халенко, М.О. Шенгелия* — графическое оформление.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The article was performed as part of the federal scientific study FGWN-2022-0002 "Development of diagnostic criteria for predicting and overcoming reproductive losses."

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contributions. *O.V. Pachuliia, O.N. Bespalova* — study concept and design; *V.V. Khalenko, O.V. Pachuliia* — writing text; *O.V. Pachuliia, M.O. Shengeliia, O.N. Bespalova* — editing the manuscript; *V.V. Khalenko, M.O. Shengeliia* — graphic design.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прохорова О.В., Олина А.А., Обоскалова Т.А. Биохимические аспекты цервикального ремоделирования: обзор литературы // Уральский медицинский журнал. 2019. № 5. С. 109–115. DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.20
2. Read C.P., Word R.A., Ruscheinsky M.A., et al. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice // *Reproduction*. 2007. Vol. 134. No. 2. P. 327–40. DOI: 10.1530/REP-07-0032
3. Word R.A., Li X.H., Hnat M., et al. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts // *Semin. Reprod. Med.* 2007. Vol. 25. P. 69–79. DOI: 10.1055/s-2006-956777
4. Мохначев А.В., Беспалова О.Н., Баклейчева М.О., и др. Современные подходы к оценке зрелости шейки матки // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20. № 5. С. 26–32. DOI: 10.17116/rosakush20202005126
5. Yellon S.M. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth // *Biol. Reprod.* 2017. Vol. 96. No. 1. P. 13–23. DOI: 10.1095/biolreprod.116.142844
6. Leppert P.C. Anatomy and physiology of cervical ripening // *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 38. P. 267–279. DOI: 10.1097/00003081-199506000-00009
7. Stygar D., Wang H., Vladoic Y.S., et al. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix // *Biol. Reprod.* 2002. Vol. 67. No. 3. P. 889–894. DOI: 10.1095/biolreprod.102.005116
8. Westergren-Thorsson G., Norman M., Björnsson S., et al. Differential expressions of mRNA for proteoglycans, collagens and transforming growth factor-beta in the human cervix during pregnancy and involution // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. Vol. 1406. No. 2. P. 203–213. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00005-2
9. Curran M.E., Atkinson D.L., Ewart A.K., et al. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supra-aortic stenosis // *Cell.* 1993. Vol. 73. No. 1. P. 159–168. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90168-p
10. Reichheld S.E., Muiznieks L.D., Stahl R., et al. Conformational transitions of the cross-linking domains of elastin during self-

assembly // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. No. 14. P. 10057–10068. DOI: 10.1074/jbc.M113.533893

11. Rotten D., Gavignet C., Colin M.C., et al. Evolution of the elastic fiber network of the human uterine cervix before, during and after pregnancy. A quantitative evaluation by automated image analysis // *Clin. Physiol. Biochem.* 1988. Vol. 6. P. 285–292.

12. Akins M.L., Luby-Phelps K., Bank R.A., et al. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 84. No. 5. P. 1053–1062. DOI: 10.1095/biolreprod.110.089599

13. Anderson J., Brown N., Mahendroo M.S., et al. Utilization of different aquaporin water channels in the mouse cervix during pregnancy and parturition and in models of preterm and delayed cervical ripening // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147. No. 1. P. 130–140. DOI: 10.1210/en.2005-0896 21

14. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition // *Trends. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 21. No. 6. P. 353–361. DOI: 10.1016/j.tem.2010.01.011

15. Stock S.J., Duthie L., Tremaine T., et al. Elafin (SKALP/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. No. 12. P. 1125–1134. DOI: 10.1177/1933719109341998

16. Mahendroo M.S., Porter A., Russell D.W., et al. The parturition defect in steroid 5alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening // *Mol. Endocrinol.* 1999. Vol. 13. No. 6. P. 981–992. DOI: 10.1210/mend.13.6.0307

17. Timmons B.C., Mahendroo M. Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies // *Reprod. Sci.* 2007. Vol. 14. No. 8. P. 53–62. DOI: 10.1177/1933719107309587

18. Andersson S., Minjarez D., Yost N.P., et al. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2008. Vol. 93. No. 6. P. 2366–2374. DOI: 10.1210/jc.2007-2813

19. Hillier K., Wallis R.M. Collagen solubility and tensile properties of the rat uterine cervix in late pregnancy: effects of arachidonic acid and prostaglandin F₂ alpha // *J. Endocrinol.* 1982. Vol. 95. No. 3. P. 341–347. DOI: 10.1677/joe.0.0950341
20. Granström L., Ekman G., Ulmsten U., et al. Changes in the connective tissue of corpus and cervix uteri during ripening and labour in term pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. Vol. 96. No. 10. P. 1198–1202. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1989
21. Straach K.J., Shelton J.M., Richardson J.A., et al. Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening // *Glycobiology.* 2005. Vol. 15. P. 55–65. DOI: 10.1093/glycob/cwh137
22. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model // *Reproduction.* 2012. Vol. 143. No. 4. P. 429–438. DOI: 10.1530/REP-11-0466
23. Lee H.Y., Zhao S., Fields P.A., et al. The extent to which relaxin promotes proliferation and inhibits apoptosis of cervical epithelial and stromal cells is greatest during late pregnancy in rats // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146. No. 1. P. 511–518. DOI: 10.1210/en.2004-0796
24. Osmers R., Rath W., Pflanz M.A., et al. Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 81. No. 1. P. 88–92
25. Ruschinsky M., De la Motte C., Mahendroo M. Hyaluronan and its binding proteins during cervical ripening and parturition: dynamic changes in size, distribution and temporal sequence // *Matrix Biol.* 2008. Vol. 27. No. 5. P. 487–497. DOI: 10.1016/j.matbio.2008.01.010
26. Almond A. Hyaluronan // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2007. Vol. 64. No. 13. P. 1591–1596. DOI: 10.1007/s00018-007-7032-z
27. Dubicke A., Ekman-Ordeberg G., Mazurek P., et al. Density of stromal cells and macrophages associated with collagen remodeling in the human cervix in preterm and term birth // *Reprod. Sci.* 2016. Vol. 23. No. 5. P. 595–603. DOI: 10.1177/1933719115616497
28. Payne K.J., Clyde L.A., Weldon A.J., et al. Residency and activation of myeloid cells during remodeling of the parturient murine cervix // *Biol. Reprod.* 2012. Vol. 87. No. 5. DOI: 10.1095/biolreprod.112.101840
29. Nold C., Stone J., Graham M., et al. Is nitric oxide an essential mediator in cervical inflammation and preterm birth? // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. Vol. 31. P. 1735–1741. DOI: 10.1080/14767058.2017.1326898
30. Ghosh A., Lattey K.R., Kelly A.J. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 12. DOI: 10.1002/14651858.CD006901.pub3
31. Yellon S.M. Immunobiology of cervix ripening // *Front Immunol.* 2020. Vol. 10. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03156
32. Akiba N., Nagamatsu T., Samejima T., et al. OP-27 – the role of anti-inflammatory progranulin in the regulation of cervical ripening // *J. Reprod. Immunol.* 2022. Vol. 153. P. 12–13. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103733
33. Mendelson C.R. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor // *Mol. Endocrinol.* 2009. Vol. 23. No. 7. P. 947–954. DOI: 10.1210/me.2009-0016
34. Rauk P.N., Chiao J.P. Interleukin-1 stimulates human uterine prostaglandin production through induction of cyclooxygenase-2 expression // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000. Vol. 43. No. 3. P. 152–159. DOI: 10.1111/j.8755-8920.2000.430304
35. Shynlova O., Tsui P., Dorogin A., et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181. No. 2. P. 1470–1479. DOI: 10.4049/jimmunol.181.2.1470
36. Sooranna S.R., Lee Y., Kim L.U., et al. Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. No. 2. P. 109–113. DOI: 10.1093/molehr/gah021
37. Soloff M.S., Cook D.L., Jeng Y.J., et al. In situ analysis of interleukin-1-induced transcription of COX-2 and IL-8 in cultured human myometrial cells // *Endocrinology.* 2004. Vol. 145. No. 3. P. 1248–1254. DOI: 10.1210/en.2003-1310
38. Radnaa E., Richardson L.S., Sheller-Miller S., et al. Extracellular vesicle mediated fetomaternal HMGB1 signaling induces preterm birth // *Lab. Chip.* 2021. Vol. 21. No. 10. P. 1956–1973. DOI: 10.1039/d0lc01323d
39. Yan, Y., Gu, Z., Li, B., et al. Metabonomics profile analysis in inflammation-induced preterm birth and the potential role of metabolites in regulating premature cervical ripening // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022. Vol. 20. No. 1. DOI: 10.1186/s12958-022-01008-y
40. Stjernholm Y., Sennstrom M., Granstrom L., et al. Neurochemical and cellular markers in human cervix of late pregnant, postpartal and non-pregnant women // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. P. 528–537. DOI: 10.1080/j.1600-0412.2000.079007528
41. Osman I., Young A., Ledingham M.A., et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term // *Mol. Hum. Reprod.* 2003. Vol. 9. No. 1. P. 41–45. DOI: 10.1093/molehr/gag001
42. Hamilton S., Oomomian Y., Stephen G., et al. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor // *Biol. Reprod.* 2012. Vol. 86. No. 2. P. 39. DOI: 10.1095/biolreprod.111.095505
43. Challis J.R., Matthews S.G., Gibb W., et al. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. No. 5. P. 514–550. DOI: 10.1210/edrv.21.5.0407
44. Bradshaw A.D., Sage E.H. SPARC, a matricellular protein that functions in cellular differentiation and tissue response to injury // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 1049–1054. DOI: 10.1172/JCI12939
45. Mitchell B.F., Taggart M.J. Are animal models relevant to key aspects of human parturition? // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. Vol. 297. P. 525–545. DOI: 10.1152/ajpregu.00153.2009
46. Sakamoto Y., Moran P., Searle R.F., et al. Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 138. P. 151–157. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02584.x
47. Spallicci M.D., Chiea M.A., Singer J.M., et al. Use of hyaluronidase for cervical ripening: a randomized trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007. Vol. 130. No. 1. P. 46–50. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.028
48. Anum E.A., Hill L.D., Pandya A., et al. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity // *Placenta.* 2009. Vol. 30. No. 3. P. 207–215. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.12.007
49. Ware V., Raynor B.D. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. No. 5. P. 1030–1032. DOI: 10.1067/mob.2000.105399
50. Преждевременные роды: клинические рекомендации / ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР).

2020 [дата обращения 12.01.2023]. Доступно по ссылке: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics

51. Yamaguchi M. Application of yamaguchi's technique for the rescorla-wagner model // *Percept. Mot. Skills*. 2007. Vol. 105. P. 1153–1154. DOI: 10.2466/pms.105.4.1153-115

52. Nazzaro G., Saccone G., Miranda M., et al. Cervical elastography using E-cervix for prediction of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor // *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2022. Vol. 35. No. 2. P. 330–335. DOI: 10.1080/14767058.2020.1716721

53. Яннаева Н.Т. Современные представления о механизмах раскрытия шейки матки в родах и формирования дистонии шейки матки. Литературный обзор // *Вестник РНЦПР МЗ РФ*. 2010. № 10 [дата обращения 12.01.2023]. Доступно по ссылке: http://vestnik.mcsr.ru/vestnik/v10/papers/yann_v10.htm

54. Болотских В.М., Борисова В.Ю. Роль определения биохимических тестов и цервикометрии в диагностике угрожающих преждевременных родов // *Акушерство и гинекология*. 2015. № 2. С. 94–98.

55. Косякова О.В., Беспалова О.Н. Профилактика и терапия угрожающих преждевременных родов при многоплодии // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68. № 4. С. 55–70. DOI: 10.17816/JOWD68455-70

REFERENCES

1. Prokhorova OV, Olina AA, Oboskalova TA. biochemical aspects of cervical remodeling: review. *Ural Medical Journal*. 2019;5(173):109–115. (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.05.20

2. Read CP, Word RA, Ruschinsky MA, et al. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. *Reproduction*. 2007;134(2):327–340. DOI: 10.1530/REP-07-0032

3. Word RA, Li XH, Hnat M, et al. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):69–79. DOI: 10.1055/s-2006-956777

4. Mokhnachev AV, Bepalova ON, Bakleicheva MO, et al. Modern approaches to assessing the maturity of the cervix and pre-induction of labor in full-term pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20202005126

5. Yellon SM. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol Reprod*. 2017;96(1):13–23. DOI: 10.1095/biolreprod.116.142844

6. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol*. 1995;38(2):267–279. DOI: 10.1097/00003081-199506000-00009

7. Stygar D, Wang H, Vladic YS, et al. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. *Biol Reprod*. 2002;67(3):889–894. DOI: 10.1095/biolreprod.102.005116

8. Westergren-Thorsson G, Norman M, Björnsson S, et al. Differential expressions of mRNA for proteoglycans, collagens and transforming growth factor-beta in the human cervix during pregnancy and involution. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1406(2):203–213. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00005-2

9. Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK, et al. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis. *Cell*. 1993;73(1):159–168. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90168-p

56. Дальниковская Л.А., Новикова С.В., Будыкина Т.С., и др. Значение исследования биохимических маркеров для диагностики и прогнозирования преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021. Т. 21. № 4. С. 14–19. DOI: 10.17116/rosakush20212104114

57. Косякова О.В., Беспалова О.Н. Прогностические возможности релаксина как маркера преждевременных родов // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. Т. 67. № 2. С. 16–25. DOI: 10.17816/JOWD67216-25

58. Patil N.A., Rosengren K.J., Separovic F, et al. Relaxin family peptides: structure-activity relationship studies // *Br. J. Pharmacol*. 2017. Vol. 174. No. 10. P. 950–961. DOI: 10.1111/bph.13684

59. Пачулия О.В., Беспалова О.Н., Бутенко М.Г., и др. «Релаксин-зависимый» путь реализации спонтанных преждевременных родов при многоплодии: вклад плацентарного релаксина-2 // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021. Т. 70. № 2. С. 27–36. DOI: 10.17816/JOWD60946

60. Anumba D.O.C., El Gelany S., Elliott S., et al. Serum relaxin levels are reduced in pregnant women with a history of recurrent miscarriage, and correlate with maternal uterine artery Doppler indices in first trimester // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2009. Vol. 147. No. 1. P. 41–45. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.07.008

10. Reichheld SE, Muiznieks LD, Stahl R, et al. Conformational transitions of the cross-linking domains of elastin during self-assembly. *J Biol Chem*. 2014;289(14):10057–10068. DOI: 10.1074/jbc.M113.533893

11. Rotten D, Gavignet C, Colin MC, et al. Evolution of the elastic fiber network of the human uterine cervix before, during and after pregnancy. A quantitative evaluation by automated image analysis. *Clin Physiol Biochem*. 1988;6(5):285–292.

12. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod*. 2011;84(5):1053–1062. DOI: 10.1095/biolreprod.110.089599

13. Anderson J, Brown N, Mahendroo MS, et al. Utilization of different aquaporin water channels in the mouse cervix during pregnancy and parturition and in models of preterm and delayed cervical ripening. *Endocrinology*. 2006;147(1):130–140. DOI: 10.1210/en.2005-0896

14. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(6):353–361. DOI: 10.1016/j.tem.2010.01.011

15. Stock SJ, Duthie L, Tremaine T, et al. Elafin (SKALP/Trappin-2/proteinase inhibitor-3) is produced by the cervix in pregnancy and cervicovaginal levels are diminished in bacterial vaginosis. *Reprod Sci*. 2009;16(12):1125–1134. DOI: 10.1177/1933719109341998

16. Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, et al. The parturition defect in steroid 5alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol Endocrinol*. 1999;13(6):981–992. DOI: 10.1210/mend.13.6.0307

17. Timmons BC, Mahendroo M. Processes regulating cervical ripening differ from cervical dilation and postpartum repair: insights from gene expression studies. *Reprod Sci*. 2007;14(8 Suppl):53–62. DOI: 10.1177/1933719107309587

18. Andersson S, Minjarez D, Yost NP, et al. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2366–2374. DOI: 10.1210/jc.2007-2813

19. Hillier K, Wallis RM. Collagen solubility and tensile properties of the rat uterine cervix in late pregnancy: effects of arachidonic acid and prostaglandin F 2 alpha. *J Endocrinol.* 1982;95(3):341–347. DOI: 10.1677/joe.0.0950341
20. Granström L, Ekman G, Ulmsten U, et al. Changes in the connective tissue of corpus and cervix uteri during ripening and labour in term pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(10):1198–1202. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03196.x
21. Straach KJ, Shelton JM, Richardson JA, et al. Regulation of hyaluronan expression during cervical ripening. *Glycobiology.* 2005;15(1):55–65. DOI: 10.1093/glycob/cwh137
22. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction.* 2012;143(4):429–438. DOI: 10.1530/REP-11-0466
23. Lee HY, Zhao S, Fields PA, et al. The extent to which relaxin promotes proliferation and inhibits apoptosis of cervical epithelial and stromal cells is greatest during late pregnancy in rats. *Endocrinology.* 2005;146(1):511–518. DOI: 10.1210/en.2004-0796
24. Osmers R, Rath W, Pflanz MA, et al. Glycosaminoglycans in cervical connective tissue during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol.* 1993;81(1):88–92.
25. Ruschinsky M, De la Motte C, Mahendroo M. Hyaluronan and its binding proteins during cervical ripening and parturition: dynamic changes in size, distribution and temporal sequence. *Matrix Biol.* 2008;27(5):487–497. DOI: 10.1016/j.matbio.2008.01.010
26. Almond A. Hyaluronan. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(13):1591–1596. DOI: 10.1007/s00018-007-7032-z
27. Dubicke A, Ekman-Ordeberg G, Mazurek P, et al. Density of stromal cells and macrophages associated with collagen remodeling in the human cervix in preterm and term birth. *Reprod Sci.* 2016;23(5):595–603. DOI: 10.1177/1933719115616497
28. Payne KJ, Clyde LA, Weldon AJ, et al. Residency and activation of myeloid cells during remodeling of the prepartum murine cervix. *Biol Reprod.* 2012;87(5):106. DOI: 10.1095/biolreprod.112.101840
29. Nold C, Stone J, Graham M, et al. Is nitric oxide an essential mediator in cervical inflammation and preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(13):1735–1741. DOI: 10.1080/14767058.2017.1326898
30. Ghosh A, Lattey KR, Kelly AJ. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12). DOI: 10.1002/14651858.CD006901.pub3
31. Yellon SM. Immunobiology of cervix ripening. *Front Immunol.* 2020;10. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03156
32. Akiba N., Nagamatsu T., Samejima T., et al. OP-27 – the role of anti-inflammatory progranulin in the regulation of cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2022;153. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103733
33. Carole R. Mendelson. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Molecular Endocrinology.* 2009;23(7):947–954. DOI: 10.1210/me.2009-0016
34. Rauk PN, Chiao JP. Interleukin-1 stimulates human uterine prostaglandin production through induction of cyclooxygenase-2 expression. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43(3):152–159. DOI: 10.1111/j.8755-8920.2000.430304
35. Shynlova O, Tsui P, Dorogin A, Lye SJ. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor. *J Immunol.* 2008;181:1470–1479. DOI: 10.4049/jimmunol.181.2.1470
36. Sooranna SR, Lee Y, Kim LU, et al. Mechanical stretch activates type 2 cyclooxygenase via activator protein-1 transcription factor in human myometrial cells. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(2):109–113. DOI: 10.1093/molehr/gah021
37. Soloff MS, Cook DL, Jeng YJ, et al. In situ analysis of interleukin-1-induced transcription of COX-2 and IL-8 in cultured human myometrial cells. *Endocrinology.* 2004;145(3):1248–1254. DOI: 10.1210/en.2003-1310
38. Radnaa E, Richardson LS, Sheller-Miller S, et al. Extracellular vesicle mediated feto-maternal HMGB1 signaling induces preterm birth. *Lab Chip.* 2021;21(10):1956–1973. DOI: 10.1039/d0lc01323d
39. Yan Y, Gu Z, Li B, et al. Metabonomics profile analysis in inflammation-induced preterm birth and the potential role of metabolites in regulating premature cervical ripening. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):135. DOI: 10.1186/s12958-022-01008-y
40. Stjernholm Y, Sennström M, Granström L, et al. Neurochemical and cellular markers in human cervix of late pregnant, postpartal and non-pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(7):528–537.
41. Osman I, Young A, Ledingham MA, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod.* 2003;9(1):41–45. DOI: 10.1093/molehr/gag001
42. Hamilton S, Oomomian Y, Stephen G, et al. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biol Reprod.* 2012;86(2):39. DOI: 10.1095/biolreprod.111.095505
43. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, et al. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000;21(5):514–550. DOI: 10.1210/edrv.21.5.0407
44. Bradshaw AD, Sage EH. SPARC, a matricellular protein that functions in cellular differentiation and tissue response to injury. *J Clin Invest.* 2001;107(9):1049–1054. DOI: 10.1172/JCI12939
45. Mitchell BF, Taggart MJ. Are animal models relevant to key aspects of human parturition? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(3):R525–R545. DOI: 10.1152/ajpregu.00153.2009
46. Sakamoto Y, Moran P, Searle RF, et al. Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(1):151–157. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02584.x
47. Spallicci MD, Chiea MA, Singer JM, et al. Use of hyaluronidase for cervical ripening: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130(1):46–50. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.028
48. Anum EA, Hill LD, Pandya A, et al. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta.* 2009;30(3):207–215. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.12.007
49. Ware V, Raynor BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1030–1032. DOI: 10.1067/mob.2000.105399
50. Prezhdevmennyye rody: klinicheskie rekomendatsii / OOO "Rossiyskoe obshchestvo akusherov-ginekologov" (ROAG), Assotsiatsiya akusherskikh anesteziologov-reanimatologov (AAAR). 2020. (In Russ.). [cited 2023 Jan 12]. Available from: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics
51. Yamaguchi M. Application of yamaguchi's technique for the rescorla-wagner model. *Percept Mot Skills.* 2007;105(3 Pt 2):1153–1154. DOI: 10.2466/pms.105.4.1153-1154
52. Nazzaro G, Saccone G, Miranda M, et al. Cervical elastography using E-cervix for prediction of preterm birth in singleton pregnan-

cies with threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(2):330–335. DOI: 10.1080/14767058.2020.1716721

53. Yannaeva N.E. The role of sonography in predicting cervical dystocia during labor. *Vestnik RNTsRR.* 2010;10. (In Russ.). [cited 2023 Jan 12]. Available from: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v10/papers/yann_v10.htm

54. Bolotskikh VM, Borisova VYu. Role of biochemical tests and cervicometry in the diagnosis of threatened preterm birth. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;(2):94–98. (In Russ.).

55. Kosyakova OV, Bespalova ON. Prevention and therapy of threatened preterm birth in multiple pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(4):55–70. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68455-70

56. Dalnikovskaya LA, Novikova SV, Budykina TS, et al. The value of the biochemical markers' study for the diagnosis and prognosis of premature birth in women with a shortened cervix. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2021;21(4):14–19. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20212104114

57. Kosyakova OV, Bespalova ON. Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(2):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67216-25

58. Patil NA, Rosengren KJ, Separovic F, et al. Relaxin family peptides: structure-activity relationship studies. *Br J Pharmacol.* 2017;174(10):950–961. DOI: 10.1111/bph.13684

59. Pachuliya OV, Bespalova ON, Butenko MG, et al. "Relaxin-dependent" way of implementing spontaneous pre-term labor in multiple pregnancies: The involvement of placental relaxin 2. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2021;70(2):27–36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD60946>

60. Anumba DO, El Gelany S, Elliott SL, et al. Serum relaxin levels are reduced in pregnant women with a history of recurrent miscarriage, and correlate with maternal uterine artery Doppler indices in first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):41–45. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.07.008

ОБ АВТОРАХ

Ольга Владимировна Пачулия, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>;
Scopus Author ID: 57299197900;
eLibrary SPIN: 1204-3160;
e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

* **Владислава Валерьевна Халенко**;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 7/9;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5313-2259>;
eLibrary SPIN: 9694-3758;
e-mail: vkhalenko@gmail.com

Мargarita Олеговна Шенгелия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>;
Scopus Author ID: 57203248029;
ResearcherID: AGN-5365-2022;
eLibrary SPIN: 7831-2698;
e-mail: bakleicheva@gmail.com

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>;
Scopus Author ID: 57189999252;
ResearcherID: D-3880-2018;
eLibrary SPIN: 4732-8089;
e-mail: shiggerra@mail.ru

AUTHORS INFO

Olga V. Pachuliia, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>;
Scopus Author ID: 57299197900;
eLibrary SPIN: 1204-3160;
e-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com

* **Vladislava V. Khalenko**;
address: 7/9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg,
199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5313-2259>;
eLibrary SPIN: 9694-3758;
e-mail: vkhalenko@gmail.com

Margarita O. Shengeliia, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-8583>;
Scopus Author ID: 57203248029;
ResearcherID: AGN-5365-2022;
eLibrary SPIN: 7831-2698;
e-mail: bakleicheva@gmail.com

Olesya N. Bespalova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>;
Scopus Author ID: 57189999252;
ResearcherID: D-3880-2018;
eLibrary SPIN: 4732-8089;
e-mail: shiggerra@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author