

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Шелест Наталія Валеріївна

УДК 618.4/.5-085.357-085.216.5-092(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ РЕЛАКСИНУ В  
ПРЕІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ**

Спеціальність: 222 «Медицина»

Спеціалізація: «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Науковий керівник: ЩЕРБИНА МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ,  
доктор медичних наук, професор

Харків — 2021

## АНОТАЦІЯ

*Шелест Н.В.* Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю: 222 «Медицина», спеціалізація: «Акушерство та гінекологія», Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Захист дисертації відбудеться у Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання — покращення перинатальних наслідків у жінок, що потребують преіндукції пологів шляхом визначення патогенетичної значимості релаксину у процесах підготовки до пологів.

Для реалізації поставлених завдань обстежено 115 першовагітних жінок у терміни гестації 38-40 тижнів, які залежно від ступеня «зрілості» шийки матки були розподілені на основну та контрольну групи. Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних зі «зрілою» шийкою матки (9-13 балів за шкалою Е.Н.Вішоп). До основної групи було залучено 75 (65,2%) вагітних з «незрілою» шийкою матки (0-5 балів за шкалою Е.Н.Вішоп). Залежно від методу преіндукції пологів усі пацієнтки, що мали «незрілу» шийку матки (75 вагітних), були розподілені на дві клінічні групи. До I клінічної групи було залучено 35 (46,7%) вагітних, яким проводили підготовку до пологів препаратом ПГЕ<sub>2</sub> (традиційна преіндукція). До II клінічної групи — 40 (53,3%) вагітних, яким на тлі проведеної підготовки до пологів препаратом простагландину ПГЕ<sub>2</sub>, застосовували препарати L-аргініну аспартат по 1 г (5 мл) 6 разів на добу, L-глутаміл — L-цистеїніл — гліцин по 1 таблетці 3 рази на день (комплексна преіндукція).

У комплексі обстеження всім пацієнткам проводилися клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні та імунологічні дослідження

До факторів ризику, що впливають на відсутність готовності шийки матки до пологів у першовагітних жінок, відносяться: наявність пізнього репродуктивного віку (40,0%), обтяженого гінекологічного анамнезу (80,0%), нейроендокринної патології (69,3%), вегетативної дисфункції (29,3%), ускладненого перебігу вагітності (85,3%).

У генезі «зрілості» шийки матки значна роль відводиться внутрішньоклітинним подіям. Предиктором біологічної готовності організму вагітної до пологів є поліпептидний гормон — релаксин. Середня концентрація сироваткового релаксину в групі першовагітних пацієток у терміні гестації 38-40 тижнів із «зрілою» шийкою матки становила  $361,8 \pm 38,4$  пг/мл, що в 1,7 рази перевищувало аналогічний показник в основній групі першовагітних з «незрілою» шийкою матки —  $208,9 \pm 27,6$  пг/мл. Високий рівень релаксину, імовірно, є необхідним і достатнім для підготовки шийки матки. Низький рівень релаксину в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки може гальмувати процес розкриття шийки матки. Достовірні відмінності вмісту релаксину між групами підтверджують його роль у патогенезі кожного варіанта готовності шийки матки до пологів, а також дозволяють розцінювати сироватковий релаксин у якості предиктора біологічної готовності організму до пологів і прогностичного маркера ефективності преіндукції пологів.

Розглядаючи можливі шляхи впливу релаксину на «дозрівання» шийки матки необхідно враховувати той факт, що він є активатором глікозаміногліканів, матриксних металопротеїназ, які змінюють структуру колагену і еластину в шийці матки, в результаті чого відбувається її розм'якшення, згладжування і відкриття. Крім того, релаксин відноситься до вазоактивних біорегуляторів і може змінювати активність трансформуючого фактору росту (який бере участь в ініціації апоптозу клітин).

Біохімічні дослідження дозволили встановити, що «зрілість» шийки матки тісно асоційована зі ступенем зміни структурних компонентів шийки матки.

У вагітних контрольної групи виявлено підвищення метаболічної активності сполучної тканини, що відображалося у викиді гідроксипроліну ( $199,0 \pm 20,3$  мг/доб.), це свідчить на користь порушень обміну головного компонента екстрацелюлярного матриксу колагену, який забезпечує еластичність сполучної тканини. У метаболізмі сполучної тканини в контрольній групі спостерігалось два феномена. Перший пов'язаний з деструктивними процесами, про що свідчить екскреція вільного гідроксипроліну ( $111,3 \pm 11,5$  мг/доб.). Другий — із припиненням утворення «молодого» колагену, про що свідчить базальний рівень зв'язаного гідроксипроліну ( $52,2 \pm 10,4$  мг/доб.). Також у вагітних контрольної групи виявлено підвищення добової екскреції із сечею загальних ГАГ в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни підтверджують факт підвищення катаболізму міжклітинної речовини сполучної тканини. У вагітних основної групи з «незрілою» шийкою матки показники метаболізму сполучної тканини свідчать про її низьку активність.

На тлі високого рівня релаксину в контрольній групі вагітних пацієнток виявлена активація протеолітичних ферментів (ММП). Аналіз вмісту ММП в обстежених вагітних показав достовірне підвищення концентрації ММП-1 і ММП-9 у жінок контрольної групи —  $10,8 \pm 1,7$  нг/мл та  $113,4 \pm 12,1$  нг/мл відповідно, порівняно з показниками основної групи —  $6,8 \pm 0,8$  нг/мл та  $92,7 \pm 9,3$  нг/мл. Таким чином, у процесі «дозрівання» шийки матки відзначається підвищення концентрації рівня ММП-1 в 1,6 рази, ММП-9 в 1,2 рази. Співвідношення про- і антипротеолітичної активності характеризувалося посиленням протеолітичної активності ММП у процесі «дозрівання» шийки матки, про що свідчить високий індекс співвідношення ММП-9/ТІММП-1 в контрольній групі ( $12,6 \pm 1,3$ ).

У результаті проведеного вивчення щодо ролі ендогенних медіаторів міжклітинної взаємодії — цитокінів виявлено, що сироватковий уміст прозапальних цитокінів був статистично значимо вище у вагітних зі «зрілою» шийкою матки. При «незрілій» шийці матки спостерігається зменшення

продукції ФНП- $\alpha$  в 3,5 рази, ІЛ-6 в 3,9 рази, ІЛ-8 в 1,3 рази щодо даних контрольної групи. Різнострамовані зміни вмісту ТФР- $\beta$  і ІЛ-1 $\beta$  — підвищення першого та зниження другого — є однією з причин низької генерації оксиду азоту в результаті зниження активності NO-синтетази за дії цих цитокінів. Крім того, вивчені цитокіни ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 викликають активацію макрофагів, призводячи до секреції ММП-1. У подальшому це призводить до деградації та руйнування колагену й інших матриксних білків.

Аналіз амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину у сироватці крові показав, що при неготовності організму до пологів формується гіпоаміноацидемія за рахунок зниження вмісту низки глікогенних амінокислот (аспарагінової, гліцину), підвищений уміст глютамінової кислоти, напевно, указує на зміну співвідношення двох взаємопов'язаних процесів гліколізу та глюконеогенезу. При цьому звертає увагу збіднення фонду сірковмісної амінокислоти (цистеїн).

Ураховуючи особливості патогенетичних механізмів, що беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, нами був розроблений комплексний підхід до преіндукції пологів, який сприяє підвищенню активності обмінних процесів на регуляторному рівні.

Проведено оцінку ефективності преіндукції пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки. У динаміці проводилася оцінка ступеня «зрілості» шийки матки, варіанти розвитку пологової діяльності та клінічного перебігу пологів, а також вивчених біохімічних й імунологічних показників. Критеріями позитивної оцінки ефективності преіндукції вважалися: поліпшення стану шийки матки до ступеня «зріла», розвиток регулярної пологової діяльності, фізіологічного перебігу та результату пологів, динаміка біохімічних й імунологічних показників. Проведене дослідження показало, що комплексна терапія має більш ранній і стабільний ефект порівняно з традиційним лікуванням. Так, на тлі комплексної преіндукції пологів визначалася найбільш виражена позитивна динаміка ступеня «зрілості» шийки матки, що перевищує в 1,5-2,0 рази традиційне

лікування. При комплексній преіндукції пологів значно знижується частота оперативного розродження за рахунок зменшення випадків аномалій скорочувальної діяльності матки та відсутність випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, рідше реєструється акушерський травматизм, що призводить до народження дітей у задовільному стані.

Позитивна динаміка в клінічному перебігу корелювала з позитивними змінами біохімічних показників. Через 6 годин метаболічна активність сполучної тканини достовірно зростала, через 12 годин від початку преіндукції, сягаючи рівня екскреції в контрольній групі ( $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать про посилення катаболічних процесів щодо обміну колагену.

При аналізі показників цитокінового статусу в результаті комплексної преіндукції відзначалася нормалізація рівнів прозапальних цитокінів, виражене зниження ТФР- $\beta$  у сироватці крові (концентрація знизилася від  $330,6 \pm 32,2$  до  $110,6 \pm 9,9$  пг/мл), що призводить до посилення експресії протеолітичних ферментів, тим самим сприяє «дозріванню» шийки матки з подальшим розвитком пологової діяльності. Нормалізація амінокислотного дисбалансу в сироватці крові супроводжується покращенням трофіки шийки матки та процесів її «дозрівання».

Таким чином, можна стверджувати, що в процесі підготовки організму до пологів релаксин сприяє «дозріванню» шийки матки шляхом регуляції механізмів внутрішньо- і міжклітинних взаємодій. Отримані результати дослідження дозволили розширити сучасні уявлення про механізми підготовки організму до пологів, а також підібрати ефективні методи преіндукції пологів. Застосування комплексного патогенетично обґрунтованого лікування поліпшило результати преіндукції пологів у першовагітних. Метод є ефективним для повноцінного «дозрівання» шийки матки та створення умов для природного розродження.

Наукова новізна дослідження полягає в тому, що в роботі доповнені та розширені наукові уявлення про особливості анамнезу, соматичного та

гінекологічного статусу, перебігу вагітності та пологів при різному ступені «зрілості» шийки матки. Виявлено клініко-анамнестичні фактори ризику формування «незрілої» шийки матки.

Розширено наукові поняття про патогенетичну роль релаксину у формуванні біологічної готовності організму до пологів.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування «зрілої» шийки матки розроблений сучасний комплексний метод преіндукції пологів.

Доповнені наукові дані про комплексну преіндукцію пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки, визначена ефективність запропонованого методу, проведена оцінка динаміки «дозрівання» шийки матки на тлі традиційної та комплексної преіндукції.

Розроблено та запропоновано в клінічну практику новий спосіб прогнозування «дозрівання» шийки матки в процесі підготовки організму до пологів на підставі визначення вмісту релаксину в сироватці крові першовагітних жінок у 40 тижнів гестації (Патент № 145470 від 10.12.2020 р. «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів»)

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у практику лікувально-профілактичних закладів України. Результати дослідження впроваджені в акушерських стаціонарах: КНП ХОР “Обласний клінічний перинатальний центр”, КНП ХМР “Міський пологовий будинок № 3” м. Харкова.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Харківського національного медичного університету та Харківської медичної академії післядипломної освіти.

*Ключові слова:* першовагітні, релаксин, біологічна готовність організму до пологів, преіндукція пологів.

## SUMMARY

Shelest NV Pathogenetic significance of relaxin in preinduction of labor – Qualifying scientific paper on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, specialty 222 "Medicine", specialization "Obstetrics and Gynecology". – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The defense of the PhD thesis will take place at Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to solving an urgent scientific problem - improving perinatal consequences in women who need preinduction of childbirth by determining the pathogenetic significance of relaxin and immunological factors in the process of preparing the body for childbirth.

To fulfil the aims of the current scientific work, 115 first-time pregnant women were examined at 38-40 weeks of gestation, and depending on the degree of "maturity" of the cervix, were divided into the main and control groups. The control group consisted of 40 (34.8%) primiparous women with a "mature" cervix (9-13 points on the E.H.Bishop scale). The main group included 75 (65.2%) pregnant women with "immature" cervix (0-5 points on the E.H.Bishop scale). Depending on the method of preinduction of childbirth, all patients who had an "immature" cervix (75 pregnant women) were divided into two clinical groups. The clinical group I included 35 (46.7%) pregnant women who were prepared for childbirth with the drug PGE<sub>2</sub> (traditional preinduction). To the II clinical group - 40 (53.3%) pregnant women, who on the background of preparation for childbirth with the drug prostaglandin PGE<sub>2</sub>, used drugs L-arginine aspartate 1 g (5 ml) 6 times a day, L-glutamyl - L-cysteinyl - glycine 1 tablet 3 times a day (complex preinduction).

Comprehensive examination of all patients included clinical and laboratory, instrumental, biochemical and immunological checks.



Risk factors influencing the lack of readiness of the cervix for childbirth in primiparous women include: late reproductive age (40.0%), history of gynecological complications (80.0%), neuroendocrine pathology (69.3%), autonomic dysfunction (29.3%), complicated pregnancy (85.3%).

Intracellular events play a significant role in the genesis of "maturity" of the cervix. Polypeptide hormone relaxin is a predictor of biological readiness of the pregnant woman's body for childbirth. The average concentration of serum relaxin in primiparous women group during 38-40 weeks of gestation with a "mature" cervix was  $361.8 \pm 38.4$  pg / ml, which is 1.7 times higher than in the main group of primiparous patients with "immature" cervix" that recirded  $208.9 \pm 27.6$  pg / ml of relaxin. High levels of relaxin are predicted necessary and sufficient to prepare the cervix. Low levels of relaxin in the group of pregnant women with "immature" cervix can inhibit the process of cervix opening. Significant differences in the content of relaxin between groups confirm its role in the pathogenesis of each type of cervical readiness for childbirth. These difference also allow us to regard serum relaxin as a predictor of biological readiness for childbirth and a prognostic marker of preinduction efficiency.

When considering the possible effects of relaxin on cervical maturation, it is necessary to take into account the fact that it is an activator of glycosaminoglycans, matrix metalloproteinases, which change the structure of collagen and elastin in the cervix, resulting in the softening, smoothing and opening of the cervix. In addition, relaxin belongs to a class of vasoactive bioregulators and can alter the activity of transforming growth factor (which is involved in the initiation of cell apoptosis).

Biochemical studies have shown that the "maturity" of the cervix is closely associated with the degree of change in the structural components of the cervix.

An increase in metabolic activity of connective tissue was recorded in pregnant women in the control group. This was reflected in the release of hydroxyproline ( $199.0 \pm 20.3$  mg / day), indicating the presence of metabolic disorders of the main component of the extracellular matrix of collagen, that provides connective tissue elasticity. Two phenmomena were observed in the metabolism of connective tissue in the control group. First, we observed the destructive processes, indicated by the excretion of free

hydroxyproline ( $111.3 \pm 11.5$  mg / day). Secondly, we observed the cessation of the formation of "young" collagen, based on the basal level of bound hydroxyproline ( $52.2 \pm 7.1$  mg / day). Furthermore, pregnant women in the control group had an increase in daily urinary excretion of total GAG in 2.0 times ( $p < 0.05$ ). The identified changes confirm the presence of increased catabolism of the intercellular substance of connective tissue. In pregnant women of the main group with an "immature" cervix, the indicators of connective tissue metabolism corresponded to its low activity.

In the presence of the high background levels of relaxin in the control group of pregnant patients, we observed activation of proteolytic enzymes (MMP). Analysis of the content of MMP in the examined pregnant women showed a significant increase in the concentration of MMP-1 and MMP-9 in the control group -  $10.8 \pm 1.1$  ng / ml and  $113.4 \pm 12.1$  ng / ml, respectively, compared with the main group -  $6.8 \pm 0.8$  ng / ml and  $92.7 \pm 9.3$  ng / ml. Thus, in the process of maturation of the cervix there is an increase in the concentration of MMP-1 by 1.6 times, MMP-9 by 1.2 times. The ratio of pro- and antiproteolytic activity was characterized by an increase in the proteolytic activity of MMP during the "maturation" of the cervix, as we observed the high ratio of MMP-9 / TIMP-1 in the control group ( $12.6 \pm 1.3$ ).

The results of the study looking at the role of endogenous mediators of intercellular interaction such as cytokines, demonstrate that the serum content of proinflammatory cytokines was significantly higher in pregnant women with "mature" cervix. The presence of "immature" cervix decrease in production of TNF- $\alpha$  in 3,5 times, IL-6 in 3,9 times, IL-8 in 1,3 times compared to control group. Divergent changes in the content of TGF- $\beta$  and IL-1 $\beta$  were observed. We noted an increase in the TGF- $\beta$  and a decrease in the IL-1 $\beta$ , which may explain the low generation of nitric oxide as a result of reduced NO-synthetase activity under the action of these cytokines. In addition, the studied cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6 cause activation of macrophages, leading to the secretion of MMP-1. As a result this leads to the degradation and destruction of collagen and other matrix proteins.

Analysis of relaxin-containing amino acids in the serum showed that when the body is not ready for childbirth, hypoaminoacidemia is formed due to a decrease in the

content of a number of glycolytic amino acids (aspartic, glycine), increased glutamic acid. This suggests that a change in the ratio of glycolysis and gluconeogenesis is likely to take place. At the same time the analysis indicates that a depletion of the sulfur-containing amino acid (cysteine) is also taking place.

Given the peculiarities of the pathogenetic mechanisms involved in the preparation of the cervix for childbirth, we have developed a comprehensive approach to preinduction of childbirth, which helps to increase the activity of metabolic processes at the regulatory level.

The effectiveness of preinduction of childbirth in pregnant women with "immature" cervix was evaluated. We assessed the degree of "maturity" of the cervix, options for the development of labor and the clinical course of childbirth, as well as studied biochemical and immunological parameters. Criteria for a positive assessment of the effectiveness of preinduction were: improvement of the cervix to the degree of "maturity", the development of regular labor, physiological course and outcome of childbirth, the dynamics of biochemical and immunological parameters. The study showed that complex therapy has an earlier and more stable effect compared to traditional treatment. Thus, considering the complex preinduction of childbirth we determined the most pronounced positive dynamics of the degree of "maturity" of the cervix, which exceeds 1.5-2.0 times the traditional treatment. With comprehensive preinduction of childbirth, the frequency of operative delivery is significantly reduced by lowering the incidence of uterine contractile abnormalities and eliminating the cases of premature detachment of located placenta, decreasing the obstetric injuries, which leads to the birth of children in satisfactory condition.

Positive dynamics in the clinical course correlated with positive changes in biochemical parameters. After 6 hours, the metabolic activity of connective tissue increased significantly, and reached the level of excretion in the control group 12 hours from the beginning of preinduction ( $p > 0.05$ ). The data obtained indicate an increase in catabolic processes for collagen metabolism.

The analysis of cytokine status during comprehensive preinduction, normalization of proinflammatory cytokine levels was recorded and marked decrease in serum TGF- $\beta$

(concentration decreased from  $330.6 \pm 32.2$  to  $110.6 \pm 9.9$  pg / ml) was observed, which leads to enhancing the expression of proteolytic enzymes, thereby contributing to the "maturation" of the cervix with the subsequent development of labor. Normalization of amino acid imbalance in the serum is accompanied by improved trophic of the cervix and the processes of its "maturation".

Thus, we conclude that in the process of preparing the body for childbirth, relaxin promotes "maturation" of the cervix by regulating the mechanisms of intra- and intercellular interactions. The results of the study allowed to expand modern ideas about the mechanisms of preparation of the body for childbirth, as well as to select effective methods of preinduction of childbirth. The use of comprehensive pathogenetically characteristic treatment has improved the results of preinduction of labor in primiparous women. The method is effective for full "maturation" of the cervix and creating conditions for natural childbirth.

The scientific novelty of the study is expands scientific ideas about the features of history, somatic and gynecological status, pregnancy and childbirth at different degrees of "maturity" of the cervix. Clinical and anamnestic risk factors for the formation of "immature" cervix were identified.

Scientific concepts about the pathogenetic role of relaxin in the formation of biological readiness for childbirth have been expanded. Based on the expansion of ideas about the pathogenesis of the formation of the "mature" cervix, a modern comprehensive method of preinduction of childbirth has been developed. The scientific data on complex preinduction of childbirth in pregnant women with "immature" cervix are supplemented, the effectiveness of the proposed method is determined, the dynamics of cervical "maturation" dynamics is assessed against the background of traditional and complex preinduction.

Developed and proposed in clinical practice a new method for predicting the "maturation" of the cervix in preparation for childbirth based on the determination of relaxin in the serum of primiparous women at 40 weeks of gestation (Patent of Ukraine № 145470 from 10.12.2020, "Method of predicting biological readiness for childbirth")

The main provisions and conclusions of the dissertation were implemented in the practice of medical and preventive institutions of Ukraine: Municipal Non-profit Institution "Regional Clinical Perinatal Center", Municipal Non-profit Institution "City Maternity Hospital № 3" Kharkiv.

The results of scientific research are also implemented and used in the educational process at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: primiparous, relaxin, biological readiness for childbirth, preinduction of childbirth.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Шелест Н.В. Релаксин та імунні фактори як предиктори біологічної готовності до пологів /М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2020. – Т. 10, № 3 (37).– С. 46–52. *(Дисертант виконав огляд літератури, особисто провів порівняльний аналіз та систематизував отримані результати, написані основні розділи статті)*
2. Шелест Н.В. Особливості цитокінової регуляції і гемодинамічних показників шийки матки при фізіологічних пологах / М.О. Щербина О.П. Ліпко, Л.В. Потапова, І.М. Щербина, О.В. Мерцалова, Шелест Н.В. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020, № 2, С. 185–190. *(Дисертантом визначено особливості імунних та гемодинамічних показників «зрілої» шийки матки, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті).*
3. Шелест Н.В. Сучасні уявлення про механізми регулювання підготовки до пологів / М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Збірник наук.праць Асоціації акушерів-гінекологів України, Вип..2(46),2020, с.88-95. *(Дисертантом визначено механізми підготовки шийки матки до пологів, підготовлено статтю до друку).*
4. Shelest N. The levels of relaxin and amino acids play a critical role in women with variable degree of preparedness for labour / N. Shcherbina, N.Shelest // Eureka : Health Sciences. – 2021. – Vol. 2. – P. 3–8. – С.71-76. *(Дисертантом виявлено сучасні фактори, які беруть участь в підготовці організму до пологів самостійно провів аналіз ефективності застосованої комплексної преіндукції, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*

### **Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Шелест Н.В. Оптимізація підготовки шийки матки до пологів // «Ендокринна патологія в віковому аспекті»: Міжнародна науково-практична конференція, Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, 2018, С. 128–129. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
6. Шелест Н.В. Акушерські та перинатальні наслідки у вагітних зі «зрілою» шийкою матки / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Міжнародна науково-методична інтернет-конференція, м. Харків, 25 листопада 2020 року, ХНМУ, 2020. – С. 160-161. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
7. Shelest N. Prognostic aspects of physiological and premature labor / N. Shcherbina, N.Shelest // ISIC-2020: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 8-9 October, 2020]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2020. – P. 198–199. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
8. Шелест Н.В. Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів // XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 13–15 квітня 2020 : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2020. – С. 89. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
9. Шелест Н.В. Прогнозування готовності шийки матки до пологів / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, ХНМУ, 2021, С. 239–240. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*

10.Шелест Н.В. Роль металопротеїназ в регуляції готовності шийки матки до пологів, XVIII міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, Актуальні питання сучасної медицини, 22-23 квітня, 2021. – С. 181-182. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку, стендова доповідь).*

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

11.Шелест Н.В. Патент №145470 Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів. / М.О.Щербина, Н.В.Шелест – U 2020 04513; заявл. 20.07.2020; опубл. 10.12.2020, Бюл. №23. *(Дисертант виконав патентно-інформаційний пошук та огляд літератури, оформлено заявку на корисну модель).*



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМІВ ПІДГОТОВКИ ОРГАНІЗМУ ЖІНКИ ДО ПОЛОГІВ .....	10
1.1. Механізми «дозрівання» шийки матки перед пологами.....	10
1.2. Роль релаксину та імунних факторів підготовки організму жінки до пологів. ....	17
1.3 Сучасні аспекти преіндукції пологів .....	30
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	35
2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених вагітних .....	35
2.2 Методи обстеження та лікування.....	44
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ ЗІ «ЗРІЛОЮ» ШИЙКОЮ МАТКИ.....	54
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ З «НЕЗРІЛОЮ» ШИЙКОЮ МАТКИ.....	66
РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З «НЕЗРІЛОЮ» ШИЙКОЮ МАТКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ.....	87
ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	113
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	133
Додатки.....	162
<b>Додаток А</b> СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....	162
Додаток Б АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	165
Додаток В АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	169

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГАГ – глікозаміноглікансульфати

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистентності

КДШК – кінцева діастолічна швидкість кровотоку

ММП – матриксні металопротеїнази

МСШК – максимальна систолічна швидкість кровотоку

ПІ – пульсаційний індекс

СДВ – систоло-діастолічне відношення

ТІМП – тканинні інгібітори металопротеїназ

ТФР – трансформуючий фактор росту

ФНП – фактор некрозу пухлини

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Забезпечення сприятливого результату вагітності та пологів для матері та плода, народження здорової дитини та збереження здоров'я матері — одне з пріоритетних завдань сучасного акушерства. Особливу значущість має дбайливе розродження через природні пологові шляхи, яке можливе при готових пологових шляхах. Своєчасна та адекватна підготовка пологових шляхів дозволяє розраховувати на самостійний початок пологової діяльності й значно знизити рівень акушерського травматизму.

Останнім часом зі збільшенням частоти акушерської та екстрагенітальної патології нерідко виникає необхідність у проведенні індукованих пологів. Із цих позицій біологічна готовність до пологів — необхідна умова для фізіологічного перебігу пологів та проведення програмованих пологів, які широко використовуються в акушерській практиці [5,10,12,35,99]. При розвитку пологової діяльності на тлі відсутності біологічної готовності організму вагітної до пологів найчастіше доводиться стикатися з нераціональним використанням утеротонічних засобів, що призводить до виникнення акушерських ускладнень. Дані ускладнення є найбільш частими причинами розвитку гострої гіпоксії плода та визначають зростання оперативного розродження [31,39,59,60,64]. На цей час намітилася тенденція до переходу від «агресивного» акушерства до пошуку малоінвазивних способів «дозрівання» шийки матки [30,43,57]. Ураховуючи визначення ВООЗ, саме «зрілість» шийки матки є визначальним фактором сприятливого прогнозу пологів [15,46,51,235,236].

Дослідженнями встановлено, що пологи є результатом складних взаємодій між імунно-нейроендокринними факторами матері та плода, які сприяють дозріванню шийки матки й скороченню міометрія, що обумовлює необхідність пошуку предикторних маркерів з метою ранньої діагностики

готовності пологових шляхів. Таким предиктором може стати гормон релаксин. Патолофізіологічною основою цього є широкий спектр біологічних ефектів релаксину, серед яких зміни сполучної тканини, розширення судин, збільшення інфільтрації лейкоцитів [1,44,111,112,200]. За даними різних авторів показано, що важлива роль, яку цей гормон відіграє в адаптації материнського організму до пологів, знаходиться в реалізації його біологічних ефектів за рахунок змін в органах-мішенях, перш за все шийки матки шляхом регуляції процесів деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу через пряму активацію протеолітичних ферментів, до яких відносяться матриксні металопротеїнази (МП) — цинк-залежні ендопептидази, що здатні руйнувати білки позаклітинного матриксу [95]. Білкам із сімейства ММП відводиться важлива роль у здійсненні процесу «дозрівання» шийки матки [40,225,243]. Однак дані про особливості взаємодії регуляторних можливостей релаксину із системною продукцією цитокінів, протеолітичних ферментів, протеогліканів на різних етапах підготовки організму до пологів практично відсутні.

Очевидно, причини «незрілості» шийки матки на сучасному рівні розвитку медицини слід розглядати на клітинному рівні [82,123,143].

Усе зазначене вище визначає актуальність комплексного вивчення динаміки різних біоактивних компонентів, що беруть участь у дозріванні шийки матки, на підставі яких можлива розробка нових прогностичних критеріїв готовності до пологів, що має вагоме значення для практичного акушерства.

На цей час для підготовки організму жінки до пологів використовуються як медикаментозні, так і немедикаментозні методи [28,36,71,73]. Багато з них мають низку протипоказань і побічних ефектів, які знижують можливість їх застосування. Крім того, досить часто проводиться недостатньо ефективна преіндукція пологів. На думку більшості авторів, це можна пояснити відсутністю морфофункціональної «зрілості» шийки матки з порушенням біохімічних та імунних процесів, що відповідають за каскад

реакцій, які беруть участь у підготовці до пологів [3,19,65,78]. Вище зазначене обумовлює необхідність оптимізації підходів до підготовки шийки матки до пологів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є частиною досліджень, що проводяться на кафедрі акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету (ХНМУ) за темою НДР «Оптимізація діагностики та лікування репродуктивних порушень, їх вплив на перебіг вагітності та пологів» (Державний реєстраційний номер 0120U104500).

**Мета дослідження.**

Покращення перинатальних наслідків у жінок, що потребують преіндукції пологів шляхом визначення патогенетичної значимості релаксину у процесах підготовки до пологів.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити клініко-анамнестичні фактори ризику та особливості перебігу вагітності, пологів у першонароджуючих жінок залежно від біологічної готовності організму вагітної.
2. Вивчити вміст «гормону пологів» релаксину і його вплив на ступінь готовності організму до пологів.
3. Визначити особливості метаболічних порушень у вагітних з різним ступенем «зрілості» шийки матки перед пологами.
4. Вивчити релаксин залежні імунологічні фактори порушень готовності шийки матки до пологів.
5. Простежити рівень умісту релаксин-вмісних амінокислот у вагітних при різному ступені «зрілості» шийки матки.
6. Провести порівняльну характеристику ефективності комплексної преіндукції пологів у динаміці «дозрівання» шийки матки.

**Об'єкт дослідження:** біологічна готовність організму до пологів першовагітних жінок.

**Предмет дослідження:** клініко-анамнестичні особливості, релаксин, цитокіни, матриксні металопротеїнази, протеоглікани, методи преіндукції і їх ефективність.

**Методи дослідження:** клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнені та розширені наукові уявлення про особливості анамнезу, соматичного та гінекологічного статусу, перебігу вагітності та пологів при різному ступені «зрілості» шийки матки. Виявлено клініко-анамнестичні фактори ризику формування «незрілої» шийки матки.

Встановлено, що процес «дозрівання» шийки матки в першовагітних жінок при доношеній вагітності супроводжується вираженими змінами регуляторних ефектів релаксину, що характеризуються зміною балансу протеолітичних й антипротеолітичних ферментів, цитокінового статусу, метаболізму компонентів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини, зміною вмісту в сироватці крові вільних амінокислот, що беруть участь у формуванні релаксину.

Розширено наукові поняття про патогенетичну роль релаксину у формуванні біологічної готовності організму до пологів.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування «зрілої» шийки матки розроблений сучасний комплексний метод преіндукції пологів. Доповнені наукові дані про комплексну преіндукцію пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки, визначена ефективність запропонованого методу, проведена оцінка динаміки «дозрівання» шийки матки на тлі традиційної та комплексної преіндукції. Доведено, що застосування комплексної преіндукції дозволяє досягти оптимальної «зрілості» шийки матки протягом 24 годин у 92,5% вагітних, що в 1,3 раза вище, ніж при використанні традиційної терапії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено підхід, що дозволяє провести клініко-лабораторні паралелі фізіологічних

узаємовідносин релаксину, протеогліканів, матриксних металопротеїназ, цитокінів з метою діагностики ступеня «зрілості» шийки матки, виділити пацієнток групи ризику для проведення комплексної преіндукції пологів.

Використання діагностичних маркерів в оцінці стану шийки матки дозволяє здійснювати патогенетичний вибір методів для преіндукції пологів, тим самим підвищити ефективність проведеної терапії, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Розроблено та запропоновано в клінічну практику новий спосіб прогнозування «дозрівання» шийки матки в процесі підготовки організму до пологів на підставі визначення вмісту релаксину в сироватці крові першовагітних жінок у 40 тижнів гестації (Патент № МПК:G01N 33/53 «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів»).

Автором впроваджені в практику акушерських стаціонарів та жіночих консультацій діагностичні критерії та методи підготовки шийки матки до пологів. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок автора.** Автором самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація з проблеми. Самостійно розроблено програму та методологію дослідження. Здобувачем самостійно або при його особистій участі проведено всі клінічні спостереження та лабораторно-інструментальні обстеження тематичних хворих, запропонована методика комплексної преіндукції пологів, оцінена ефективність проведених лікувальних заходів.

Автором проведена інтерпретація клініко-лабораторних даних, узагальнені та проаналізовані отримані результати, на підставі яких сформульовані висновки й практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були представлені та обговорені на наукових пленумах і конференціях: Міжнародній науково-практичній конференції «Ендокринна патологія в віковому аспекті» (2018); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України,

Київ (2020); Міжнародній науково-методичній інтернет-конференції, м. Харків, ХНМУ (2020); International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv (2020); XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, м. Тернопіль (2020); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів, ХНМУ (2021); засіданнях Харківської обласної асоціації акушерів-гінекологів, Харків (2020). Апробація роботи проведена на засіданні експертної ради з акушерства і гінекології при харківському національному медичному університеті.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 4 -- у фахових виданнях (1 – у зарубіжному виданні), 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель.



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМІВ ПІДГОТОВКИ ОРГАНІЗМУ ЖІНКИ ДО ПОЛОГІВ

#### 1.1. Механізми «дозрівання» шийки матки перед пологами

Охорона здоров'я матері, плода та новонародженого — першочергове завдання перинатології [8,15,22,24,37,45]. Успіхи в її вирішенні багато в чому пов'язані з розробкою ефективних методів діагностики, прогнозування, профілактики та лікування ускладненого перебігу пологів [87,96,143,150]. У зв'язку із цим, вивчення механізмів біологічної готовності організму жінки до пологів досить актуальні для практичного акушерства. Інтегральним показником готовності організму до пологів є ступінь «зрілості» шийки матки.

Відомо, що однією з обов'язкових умов фізіологічного перебігу пологів є наявність особливого морфофункціонального стану шийки матки в жінок у кінці гестаційного періоду [46,52,55,63,172]. Структурна трансформація, «зрілість» шийки матки являє собою низку складних гістохімічних перетворень у структурі колагену: його дестабілізації, зміні сполучної тканини шийки матки (гідратація, розпушення колагенової мережі зі зниженням кількості колагену); перебудова структури та концентрації протеогліканів; набуття шийкою матки нових фізичних якостей, механічних властивостей (м'якість, еластичність, податливість). Для розуміння цих процесів, що відбуваються в шийці матки, необхідно знати перед пологами її морфофункціональні особливості.

Відомо, що шийка матки являє собою єдине морфофункціональне утворення, що володіє бар'єрною, замикальною функцією виведення продуктів розпаду життєдіяльності маточного епітелію та бере участь у вигнанні плода в пологах. Шийка матки розподілена на два відділи, що не

відрізняються за функціями, але істотно розрізняються за морфологією. У ній розрізняють піхвову частину та надпіхвову. Довжина піхвової частини шийки матки в середньому становить 2,5-3,0 см, товщина стінок - близько 1,2-1,4 см [14,19,106,179]. Зовні ця частина шийки матки покрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, у цервікальному каналі локалізується циліндричний епітелій, здатний продукувати слиз. Багатошаровий плоский епітелій піхвової частини шийки матки являє собою високодиференційовану тканину, що має складну будову та певні функціональні особливості.

Піхвова частина шийки матки частіше розглядається як тришарове утворення — зовнішній і внутрішній епітеліальні шари з відповідним підепітеліальним прошарком і внутрішній шар — сполучнотканинне утворення, що складає морфологічну основу цієї частини шийки матки. Проксимальною межею цієї сполучнотканинної частини слугує гістологічне внутрішнє вічко, вище якого слизова нагадує ендометрій, у ній також відбуваються щомісячні морфофункціональні перетворення. Надпіхвова частина шийки матки двошарова, коливається від 1,0 до 1,4 см. Її основою є сполучнотканинно-м'язовий шар товщиною близько 1,0-1,2 см, який є продовженням середнього шару дистального відділу шийки матки [133,142].

Сполучнотканинна частина шийки матки складається на 80-85% з колагенових волокон, а також фібробластів, еластину, протеогліканів, глікозаміноглюкуронгліканів [145,146,157]. Колагенові волокна, що володіють великою жорсткістю, утворюють арочний каркас із поздовжніх, циркулярно й косо розташованих волокон, які ніби скріплюються еластиновими волокнами та аморфною міжклітинною речовиною, що містить клітинні елементи, які володіють властивостями адгезії. Колагенові волокна без ушкодження тканини можуть розтягуватися не більше, ніж на 5% вихідної довжини. Еластинові волокна розташовані в сполучнотканинній частині шийки матки досить рівномірно, організовуючи циркулярно розташовані структури. На відміну від них, колагенові волокна, особливо

циркулярно розташовані, у цій частині шийки матки розподілені нерівномірно [164].

За мірою наближення до місця локалізації гістологічного вічка кількість циркулярних колагенових волокон на одиницю об'єму тканини шийки зростає, створюючи жорстку механічну структуру, яка перешкоджає збільшенню діаметра внутрішнього гістологічного вічка шийки матки. Поздовжньо розташовані пучки колагенових волокон розподілені по всьому колу сполучнотканинної частини шийки матки рівномірно та переходять у поздовжньо орієнтовану частину сполучнотканинного каркаса перешийка.

Що ж до гладком'язового компонента шийки матки, то в літературних даних є неоднозначна думка. Частина дослідників вважає, що в шийці є потужний гладком'язовий апарат [54,158]. Інші автори вказують, що гладком'язова тканина в сполучнотканинній частині шийки матки в основному знаходиться в складі судин, або у вигляді рідко розкиданих окремих волокон [175,183].

Функціональна активність м'язових волокон забезпечується симпатичною й парасимпатичною іннервацією. Дно й тіло матки містять відносно менше адренергічних нервових волокон, ніж шийка, де концентрація норадреналіну майже в 3 рази вища, ніж в інших ділянках матки [1,34,41,207]. Також у шийці матки є рецептори до простагландину E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) [52,100,141,166].

Судинна система шийки матки має особливості. У середньому шарі сполучнотканинної частини шийки матки формується оригінальна система сполучених між собою судин синусоїдального типу — лакун. Ця система синусоїдальних лакун та артеріол починає функціонувати лише при вагітності й при патологічних станах (міома матки, гіперплазія шийки матки) [12,207,211,224].

Під час вагітності відбувається зміна морфоструктури шийки матки, коли процеси проліферації сполучної тканини призводять до часткового витіснення м'язових елементів [49,83,239,242]. Сполучна тканина шийки

матки складається переважно з екстрацелюлярного матриксу, основними складовими якого є колаген I (70%) і III типу, а також колаген IV типу базальної мембрани [158,179]. Між колагеновими волокнами розташовуються молекули глікозаміногліканів і протеогліканів.

На цей час розм'якшення шийки матки при доношеному терміні вагітності розглядають як активний біохімічний процес, який багато в чому схожий на запальну реакцію [61,84,86,101].

Розглядаючи «дозрівання» шийки матки в жінок у кінці гестації як аналог, запального процесу, виявлено збільшення в проміжній речовині кількості макрофагів, тучних клітин, поліморфноядерних лейкоцитів [136,165,213].

У роботах [234,238] проаналізована роль лейкоцитарного фактора в дозріванні шийки матки. Гідролітичні ферменти та активні оксиданти, які виділяються макрофагальними клітинами, призводять до деградації колагенової основи та компонентів екстрацелюлярного матриксу, забезпечуючи, тим самим, розм'якшення («дозрівання») шийки матки. Процес реорганізації сполучної тканини шийки матки, зокрема розщеплення білків екстрацелюлярного матриксу, пов'язаний з підвищеною активністю таких ферментів: матриксних металопротеїназ 2 і 9, шийкової колагенази (ММП-1) і еластази [220,228]. Макрофагальні інфільтрати продукують простагландини, лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів, які, будучи потужними утеротоніками, роблять свій додатковий внесок в індукцію та хід пологів.

У дозріванні шийки матки основну роль відіграють простагландини (ПГЕ<sub>2</sub> и ПГF<sub>2</sub>α), прогестерон, співвідношення естрогенів і прогестерону, релаксин і місцеві медіатори, зокрема прозапальні цитокіни і NO [232,240,241,245].

Простагландин E<sub>2</sub> виробляється плодовою частиною плаценти, а також тканинами шийки матки. Виявлено, що одночасно із процесом «дозрівання» шийки матки спостерігається підвищення концентрації в тканині шийки

ферменту циклооксигенази-2, наслідком цього і є локальний викид у шийці простагландину  $E_2$  [52,73]. Зростання локальної концентрації ПГЕ<sub>2</sub> сприяє зниженню кількості колагену в шийці матки за рахунок посилення синтезу колагеназ, а також надає певний релаксуючий вплив на нижній сегмент [73,98,115]. ПГЕ<sub>2</sub> призводить до підвищення концентрації гіалуронової кислоти, дилатації дрібних судин шийки матки, збільшення хемотаксису лейкоцитів, стимулює вивільнення інтерлейкіну-8 (фактор хемотаксису нейтрофілів), гальмує виділення інгібітору секреторної лейкоцитарної протеази, у наслідок цього посилюються процеси деградації колагену [62,77,97].

Простагландин  $F_{2\alpha}$  також бере участь у механізмах, спрямованих на «дозрівання» шийки матки, за рахунок стимуляції синтезу глікозоаміногліканів. За даними літератури, місцеве застосування простагландинів супроводжується значним ослабленням зв'язків колагенових фібрил. «Дозрівання» шийки матки, індуковане простагландинами, пов'язане з процесом деградації колагену, прискореним синтезом білків неколагенової природи, значним збільшенням концентрації гіалуронової кислоти [101,136,141,188].

Механізми підготовки організму жінки до пологів до цього часу остаточно не вивчені [19,47,48]. Сучасна медицина довела вплив психічного стану жінки на функціонування організму [2,11,25]. До кінця вагітності й початку пологів у вагітних спостерігається переважання процесів гальмування в корі головного мозку та підвищення збудливості підкіркових структур, за 2-3 тижні до пологів відбувається формування пологової домінанти [19,217,222,237].

Цікавим є факт формування пологової домінанти в центральній нервовій системі на боці розташування плаценти. При вагітності формується гестаційна домінанта, а в кінці її – пологова [207,211,217].

Доказом формування пологової домінанти є зміна біоелектричної активності головного мозку у вагітних і породіль, а порушення формування

пологової домінанти призводить до розвитку аномалій пологової діяльності [20,171,204].

«Дозрівання» шийки матки та настання пологів у термін регулюється як центральною, так і вегетативною нервовою системами. При цьому вегетативна регуляція здійснюється через медіатори, головними з яких є ацетилхолін, адреналін і норадреналін, оскільки саме вони опосередковують адренергічний вплив на міометрій [1,54,232].

Значна кількість досліджень присвячені ролі симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи в процесі підготовки організму до пологів. У процесі «дозрівання» шийки матки відбувається переважання симпатичної нервової системи над парасимпатичною [1,54,237].

Перед пологами перебудова вегетативної нервової системи забезпечує підвищення збудливості міометрія, що виражається у виникненні скорочень Брекстона-Гікса (нерегулярні, безболісні маткові перейми), що сприяють формуванню нижнього сегмента матки, скороченню та розм'якшенню шийки матки, її «дозрівання» [181,211].

Важливе значення в підготовці організму до пологів і розвитку пологової діяльності відіграє гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система. Доведено, що загальний рівень кортикостероїдів істотно підвищується при фізіологічному перебігові вагітності [207]. Кортикостероїди взаємодіють зі специфічними рецепторами в цитоплазмі клітин, активуючи їх. Комплекс стероїд-рецептор, що утворився, зв'язується з ДНК, регулює транскрипцію певних генів, що у свою чергу стимулює утворення специфічних мРНК, які впливають на синтез білків і ферментів [203].

Відомо, що крім гіпофіза вагітної, синтез АКТГ-стимулятора утворення кортикостероїдів під час вагітності здійснює плацента та передня частина гіпофіза плода [180,183]. АКТГ плода стимулює синтез дегідроепіандростерону (ДГЕА) у надниркових залозах плода. ДГЕА надходить у печінку плода, де відбувається його гідроксилювання та

утворюється 16-ДГЕА. Останній надходить по судинах пуповини в плаценту й перетворюється там в естріол [167,174]. Крім того, глюкокортикоїди регулюють секрецію простагландинів, підвищуючи її шляхом стимулювання його синтезу плодовими оболонками та тканинами матки [175]. Так само відомо, що деякі прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6) здатні стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему, що призводить до підвищення рівня ендогенних кортикостероїдів [17,121].

Є дані й про роль статевих стероїдів у регуляції процесів «дозрівання» шийки матки. Безпосередньо перед пологами підвищується концентрація вільного естрадіолу, що синтезується плацентою. Він регулює зміну вмісту глюкозоаміногліканів у тканини шийки матки. Збільшення концентрації естрогенів призводить до підвищення активності колагеназ, апоптозу клітинного складу сполучної тканини шийки матки, лейкоцитарної інфільтрації. Крім того, естрогени підвищують синтез актоміозину й збільшують кількість рецепторів окситоцину в міометрії. Естрадіол індукує синтез простагландинів, а також підвищує чутливість до дії тканин шийки матки [120,175,177,232]. Прогестерон блокує естроген-індуковані розщеплення колагену, викликає зниження концентрації м-РНК індукцибельної NO-синтази, і циклооксигенази-2, інгібування синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-8, активацію вивільнення інгібітора секреторної лейкоцитарної протеази, зменшення активності металопротеїназ; отже, зниження концентрації прогестерону провокує процеси реорганізації сполучної тканини шийки матки. Перед пологами знижується рецепторно-опосередкована активність прогестерону, яка призводить до розм'якшення та зниження опору на розтягування тканин шийки матки [174].

За літературними даними, у процесі вагітності в організмі жінки відбувається підвищення рівня прогестерону [177]. Прогестерон – стероїдний гормон, секретується лютеїновими клітинами жовтого тіла на початку вагітності, а потім плацентою. Біологічні ефекти цього гормону обумовлені його взаємодією зі стероїдними рецепторами. При зв'язуванні прогестерону з

мембранними рецепторами відбувається зміна функціонального стану клітини за рахунок зміни проникності мембран для різних іонів [175]. Він блокує транспортування натрію, підвищуючи мембранний потенціал і тим самим стабілізуючи клітинну мембрану, впливаючи на тонус матки, знижуючи спонтанну активність міометрія [168]. Узаємодія з мембранними рецепторами опосередковує негеномний ефект прогестерону [147].

Таким чином, «дозрівання» шийки матки є багатофакторним і багаторівневим процесом [150,152,173]. У процесі «дозрівання» шийки матки активується каскад прозапальних реакцій, включаючи вивільнення прозапальних цитокінів, інфільтрацію тканини шийки матки лейкоцитами, вивільнення та активацію протеолітичних ферментів (матриксних металопротеїназ), зміну синтезу білків і протеогліканів екстрацелюлярного матриксу, прискорення реорганізації колагенових фібрил, зміну співвідношення декорин/колаген і викликане гіалуроновою кислотою збільшення кількості міжклітинної рідини [139,140,141]. Зниження концентрації прогестерону в крові, так само як і падіння його активності, являють собою всезагальний механізм запуску та контролю процесу «дозрівання» шийки матки [177].

## **1.2. Роль релаксину та імунних факторів підготовки організму жінки до пологів.**

Дослідженнями останніх років доведено, що процес «дозрівання» шийки матки регулюється імунними механізмами [51,56,66,104].

У процесах «дозрівання» шийки матки беруть участь також цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$ ), уміст яких збільшується за рахунок хемотаксису в її тканини нейтрофілів, збільшення колагеназної активності [70,89]. Розпад нейтрофілів, у свою чергу, стимулює продукцію цитокінів, а також колагенази, еластази та інших ферментів, здатних розщеплювати білки позаклітинного матриксу. Крім того, у «дозріванні» шийки матки, у



тканинах якої формуються потужні нейтрофільно-макрофагальні інфільтрати, певну роль відіграє лейкоцитарний фактор. Вихід нейтрофілів із судинного русла в тканину забезпечується специфічними рецепторами, які експресуються нейтрофілами, а також молекулами адгезії, які експресуються ендотелієм під дією підвищеної продукції ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 при доношеному терміні вагітності [114,121,122].

Лейкоцити є основним джерелом зростаючого синтезу прозапальних цитокінів, що виражається в наявності чіткої залежності між щільністю лейкоцитів у тканини шийки матки та експресією матричної РНК (мРНК) прозапальних цитокінів [103,126,182]. За допомогою імуногістохімічного аналізу було виявлено, що саме в лейкоцитах, інфільтруючих шийку матки, локалізується інтерлейкін- $1\beta$ , невід'ємною складовою частиною біологічної дії якого є його стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини. Під його впливом клітини сполучної тканини збільшують синтез як колагену, так і колагенази, а також інших ферментів, включаючи нейтральні протеази та металопротеїнази.

Функціональна активність нейтрофілів регулюється цитокінами, до кількості яких входить трансформуючий фактор росту (ТФР) [121]. Гідролітичні ферменти та активні оксиданти, що виділяються цими клітинами, призводять до підвищення активності індукцибельної NO-синтази, до деградації колагенової основи та деяких компонентів матриксу, забезпечуючи тим самим розм'якшення («дозрівання») шийки [218,240]. Є дані, що ФНП- $\alpha$  збільшує продукцію простагландину  $E_2$  і колагенази [215]. ІЛ-1 індукує експресію гена циклооксигенази-2, що призводить до активації процесів «дозрівання» шийки матки за рахунок збільшення синтезу простагландину  $E_2$  [245]. Прозапальний цитокін ІЛ-8 стимулює залучення в тканину шийки матки лейкоцитів, їх дегрануляцію та активацію синтезу колагеназ, у результаті цього запускаються процеси реорганізації екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини шийки [220,239]. За даними літератури, збільшення продукції ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 призводить до підвищення

експресії молекул ендотеліальної адгезії з подальшим виходом нейтрофілів у строму шийки матки, а хемотаксис і дегрануляція цих клітин забезпечується зростанням концентрації ІЛ-8. Збільшення концентрації гіалуронової кислоти розглядається як можливий індуктор синтезу лейкоцитами ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$ . ІЛ-6 стимулює продукцію простагландинів і лейкотрієнів за допомогою дилатації цервікальних судин і подальшу екстравазацію лейкоцитів. Протеази, що вивільняються при дегрануляції нейтрофілів, працюють з уже дестабілізованою колагеновою мережею [221,228].

У літературі є дані, що збільшення концентрації ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 спостерігається в цервікальному та піхвовому секретах у жінок зі спонтанною пологовою діяльністю, що розвинулася як в термін, так і передчасно [101,104,243]. За даними інших авторів, під час вагітності рівень ІЛ-6 в цервікальному слизі зберігав стабільність, його концентрація збільшувалася в першому періоді пологів [16,191]. Наростання вмісту ТФР $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-8 в нижньому сегменті матки при наближенні моменту термінових пологів, також свідчить про можливу роль цих цитокінів у процесі «дозрівання» шийки матки [192,202]. Інтерлейкін-1 є унікальним протизапальним цитокіном, здатним стимулювати активність багатьох типів лейкоцитів у ході імунної відповіді [21,182]. ІЛ-1 підвищує рухливість нейтрофілів, для низки клітин є хемоатрактантом, сприяє активації клітин у вогнищі запалення, посилює продукцію ними інших цитокінів, а також простагландинів, активує фагоцитоз і генерацію супероксид-радикалів, викликає дегрануляцію тучних клітин [44,51]. Так, ІЛ-1 $\beta$  є основним внутрішньоклітинним індуктором синтезу мРНК ІЛ-8 [70,84,103]. ІЛ-1 і ТФР $\alpha$  надають стимулюючий вплив на продукцію один одного і ІЛ-6 [63,90]. ТФР $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  можуть запускати синтез металопротеїназ, регулювати експресію проколагену й тканинних інгібіторів металопротеїназ [81,86]. Секреція прогестерону пригнічується під дією ІЛ-1 [83]. Естрадіол, підвищується в кінці вагітності, підсилює вироблення молекул ІЛ-1 макрофагами, зокрема макрофагами плаценти [17,66,167]. Таким чином,

концентрація ІЛ-1 $\beta$  підвищується в процесі «дозрівання» шийки матки перед пологами [6].

ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами. Встановлено, що трофобласт плаценти також здатний секретувати ІЛ-6 [153]. Відзначено, що ІЛ-6 збільшує активність ММП-9 [132]. Вважається, що утворення ІЛ-6 інгібується прогестероном [83,177].

Фактор некрозу пухлини (ФНП- $\alpha$ ) є класичним протизапальним цитокином [66,208]. Він здатний індукувати синтез металопротеїназ, регулювати експресію тканинних інгібіторів металопротеїназ [124,126]. ФНП- $\alpha$  зв'язаний зі змінами продукції простагландинів і стимуляцією пологів. Вважається, що він може посилювати дію простагландину E<sub>2</sub> [101]. Передбачається, що ФНП- $\alpha$  бере участь у підготовці термінових пологів, впливаючи на синтез медіаторів, стимулюючи апоптоз клітин. [205]. Крім цього, ФНП- $\alpha$  стимулює адгезію нейтрофілів на ендотеліальних клітинах і їх міграцію в тканини із судинного русла (при цьому розпушуючи міжклітинний матрикс), сприяє активації нейтрофілів, посилюючи фагоцитоз і продукцію супероксидних радикалів, а так само експресію рецепторів комплементу на нейтрофілах [234]. Має місце негативна кореляція між концентрацією прогестерону в периферичній крові та експресією ФНП- $\alpha$  [201].

Існують роботи, у яких показано підвищення локального рівня гранулоцитарного фактора росту (G-CSF) у процесі «дозрівання» шийки матки в кінці вагітності [218].

В експериментальному дослідженні J.M.Bowen і співавт. [81] було показано, що прозапальні цитокини призводять до збільшення експресії спектра генів: простагландинсинтетази, ферментів, ремоделюючих матрикс, а також білка міжклітинних контактів.

Існують різні думки про участь цитокинів амніотичної рідини в процесі пологів. S.M.Cooley і співавт. [94] припускають, що скорочуваність,

збудливість і взаємозв'язок утероміоцитів регулюється через запуск прозапальних цитокінів амніотичної рідини. D.Kumar і співавт. [ ] вважають, що цитокіни, що в нормі збільшуються в навколоплідних водах у доношеному терміні вагітності, індукують ремоделювання колагену та апоптоз у плодових оболонках, викликаючи їх розрив.

Незважаючи на різноманіття даних про цитокіновий статус, є незначна кількість досліджень, присвячених місцю та ролі цитокінів, що мають протизапальні та імунорегуляторні властивості, до яких відноситься трансформуючий фактор росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ).

Авторами [44] проведено вивчення рівня ТФР- $\beta$  у периферичній крові, починаючи з терміну гестації 36 тижнів і до досягнення доношеного терміну. Виявлено, що відбувається виражене зниження цього фактора росту в сироватці крові в пацієток зі збільшенням терміну вагітності та ступеня «зрілості» шийки матки. В інших дослідженнях показано, що в міометрії, узятому після пологів, загальний рівень ТФР- $\beta$  був вище, ніж у контрольній групі, де пацієткам проводили плановий кесарів розтин. У той же час, вони відзначили зниження експресії рецепторів до цього цитокіну, що виникає після пологів порівняно з доношеною вагітністю.

Є дані про спадкову схильність до певного рівня синтезу цитокінів, що обумовлено наявністю специфічних поліморфізмів генів.

До кінця вагітності, у зв'язку з відсутністю необхідності імуносупресії, у матері відбувається зниження кількості В-клітин і підвищення вмісту НК-клітин, що свідчить про початок відновлення балансу Th1/Th2 [6]. Багато авторів вважають, що процес підготовки організму до пологів багато в чому контролюється цитокінами Th1-типу, що активують реакції клітинної цитотоксичності та стимулюючими активність клітин фагоцитарного ряду, вироблення яких блокується ТФР- $\beta$ .

Пошук метаболічних маркерів і предикторів «зрілості» шийки матки – нагальна проблема сучасного акушерства.

Проведені дослідження зв'язку рівня матриксних металопротеаз з настанням термінових пологів розпочалися з кінця ХХ століття, проте не дають однозначних відповідей і містять досить суперечливі дані, що визначає необхідність подальшого наукового пошуку.

Цервікальний слиз багатий білками та іншими метаболітами, які можна розглядати як біомаркери, пов'язані з ускладненнями вагітності. Пологовому процесу властиві ремоделювання шийки матки, активація міометрія та розрив плодових оболонок. Ураховуючи той факт, що цервікальний слиз — це продукт, пов'язаний з гестаційними змінами, він відображає динамічні процеси, які мають відмінні особливості на кожному етапі гестаційного періоду. Тому метою багатьох досліджень була оцінка спільності змін, що відбуваються в цервікальному слизі, що є продуктом гестаційних органів і тканин [2].

Спочатку були визначені білки в цервікальному слизі, пов'язані зі швидким настанням пологів: фетальний фібрoneктин, інсуліноподібний фактор росту, лактоферин, гранулоцитарна еластаза, людський хоріонічний гонадотропін, інтерлейкін-1 $\beta$ , 6, 8, антагоніст рецептора ІЛ-1, фактор некрозу пухлин. Пов'язані з початком пологового акту, вони, у свою чергу, ініціюють запальну реакцію, виробку інтерлікінів, оксидативний стрес і ремодулювання міжклітинного матриксу (матриксних металопротеаз (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9), тканинні інгібітори металопротеаз 1 і 2 (ТІМП-1, ТІМП-2), цистеїнові протеази (катепсини В, Н, і L) [69,77,83,90,108,115].

У спільному дослідженні, проведеному з вченими Гарвардського та Мельбурнського університетів, були встановлені найбільш значущі біохімічні маркери, пов'язані з настанням термінових пологів [69]. Встановлено значне збільшення рівня ІЛ-1 $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$ , рівня металопротеази-7 і їх інгібіторів — ТІМП-1 ТІМП-2, протеїну GC при термінових пологах.

Показано статистично значуще зменшення рівня антагоніста рецептора ІЛ-1, супероксиддисмутази-1, тиредоксину-1 цистатину А, а також

загального антиоксидантного захисту напередодні пологів. Однак виділені біомаркери, які демонструють значний зв'язок з пологами, навряд чи можна широко використовувати в клінічній практиці.

Безпосередню участь ММП-9 в пологовому акті було доведено в дослідженні медичного університету в Пенсильванії ще в 1995 р. (Felipe Vadillo-Ortega et al.).

Збільшення активності ММП-9 призводить до деградації позаклітинної матриці плодових оболонок та сприяє їх розриву як при фізіологічному, так і в патологічному випадках [117,145,147].

Підтверджують ці результати і дослідження С.С. Ulrichet al. (2019) [220]: встановлено, що компоненти апоптотичних сигнальних шляхів і ММП-9 можуть відігравати роль у розриві оболонок і настанні пологів. До пологів оболонки дистальніше місця розриву демонструють змінену морфологію та змінені апоптозні біохімічні характеристики при підготовці до пологів, у той час як оболонки в місці розриву містять унікальні характеристики ММП [124,182].

В іншому дослідженні (A.Lombardi et al., 2018) визначали вплив прогестинів на базальну й ФНП- $\alpha$ -індуковану активність матриксної металопротеїнази 9 (ММП-9) і експресію гена в первинних клітинах амніону та хоріону людини *in vitro* [155]. Системне або місцеве запалення від локалізованих або системних інфекцій стимулює вивільнення запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), які, у свою чергу, стимулюють локалізовану запальну відповідь у фетальних мембранах [191].

Запальні цитокіни стимулюють вивільнення матриксних металопротеїназ з амніону та хоріону. Матриксні металопротеїнази, зокрема матриксна металопротеїназа-9, деградують білки позаклітинного матриксу, такі як типи I, III і колаген IV, фібронектин і ламінін. Ці матричні білки забезпечують розтягування міцності для ембріональних мембран, особливо в амніоні. Вони також утворюють нішу в мембранах для клітинної адгезії.

Збільшення експресії та активності ММП-9 призводить до деградації білка, відщеплення клітин від базальної мембрани, апоптозу та загибелі клітин, що спричиняє зниження міцності та розтягування тканини [172]. Фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) посилює експресію та активність гена матриксної металопротеїнази 9 (ММП-9) в ембріональних мембранах, що сприяє ослабленню та розриву мембрани. Раніше було доведено, що прогестини послаблюють активність ММП-9, індуковану ФНП у клітинах цитотрофобласту.

Однак невідомо, чи володіють вони аналогічним ефектом у первинних клітинах амніону та хоріону, що стало предметом цього наукового дослідження. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що послідовність подій, які призводять до розриву плодової оболонки, включає в себе розтягнення плодової мембрани, відділення *amnion* і *choriodecidua*, *choriodecidua* розрив, подальше непружне розтягнення амніона, що врешті-решт призводить до розриву оболонки.

Робота продемонструвала наявність нового рецептора прогестерону — прогестерон мембранний компонент 1 (PGRMC1), який може відігравати роль в опосередкованому впливові прогестинів на плодові мембрани. Цей рецептор, прогестерон мембранний компонент 1 (PGRMC1), експресується у всіх шарах фетальних мембран і в клітинній лінії цитотрофобласту, було відкрито, що він опосередковує інгібуючу дію прогестинів на ФНП-індуковану активність ММП-9.

У цьому автори вбачають можливі шляхи превентивної дії прогестинів на розтягнення та відшаровування плодових оболонок, що в результаті призводить до їх передчасного розриву [124,153,201].

У дослідженні T.E.Curry et al. (2003) [95] вивчали рівень і співвідношення між матриксними металопротеїназами (ММП) і їх тканинними інгібіторами (ТІМП) у материнській сироватці під час термінових пологів. Була визначена концентрація ММП-3 і ММП-9 в

сироватці крові та всіх чотирьох ТІМП, а також співвідношення ММП: ТІМП під час термінових пологів.

Таким чином, результати проведених досліджень за мірою участі та вплив матриксних металопротеаз у спонтанному початку пологової діяльності до кінця ще не вивчені, тому і є актуальними. Аналіз літературних даних свідчить про те, що процес підготовки організму вагітної до пологів є наслідком взаємодії регуляторних нейровегетативних, гуморальних, гормональних, імунологічних і гемодинамічних механізмів.

В останні роки увагу вчених привернув «гормон пологів» – релаксин, що обумовлює розм'якшення симфізу, шийки матки та має інші ефекти (Becker G., 2001) [68,144,216]. Виділено клітинні рецептори, з якими зв'язується цей поліпептид – LGR7 і LGR8 [75]. Однак його динаміка в процесі підготовки до пологів, «дозрівання» шийки матки вивчена недостатньо та потребує подальших досліджень.

Пептидний гормон релаксин є багатофункціональним ендокринним і паракринним фактором, який регулює різноманітні фізіологічні функції багатьох систем організму, а саме: репродуктивна, серцево — судинна, нервова і ін. [200].

Фредерік Л. Хісо відкрив релаксин в 1926 р., коли виявив, що ін'єкція сироватки вагітних свинок або кроликів невагітним морським свинкам відразу після еструсу індукувала розслаблення лонної зв'язки. Релаксин, як і інсулін, відноситься до пептидів інсулінового суперсімейства, які мають загальне еволюційне походження. Завдяки еволюційній спорідненості, релаксин за своєю структурою та багатьма регуляторними ефектами схожий на інсулін (Weiss G. et al., 2016) [233]. Молекула релаксину складається із двох поліпептидних ланцюгів (А і В), що містять 24 і 29 амінокислотних залишків відповідно, які пов'язані між собою дисульфідними зв'язками. У хребетних тварин виявлено, принаймні, три форми гормону – релаксину 1,2 і 3, причому релаксин 3 володіє порівняно низькою гомологією щодо релаксинів 1 і 2. Однією з важливих фізіологічних функцій релаксину в



організмі є забезпечення регуляції репродуктивної системи. Релаксин як гормон — регулятор вагітності індукує зміни в складі сполучної тканини, регулює процес імплантації, тонус міометрія та пологи. Релаксин викликає ріст й утворення нових кровоносних судин [138,200].

Релаксин, що циркулює в організмі жінок, є продуктом жовтого тіла вагітності, у декілька меншій кількості секретується плацентою й тканинами ендометрія вагітної матки, виділений у навколоплідних водах і в сироватці крові вагітних. Виробка релаксину відбувається згідно схеми утворення хоріонічного гонадотропіну в організмі людини, причому концентрація в першому триместрі вище та сягає пікових значень на 8-12 тижні вагітності, зменшуючись приблизно на 20% в кінці першого триместру, потім зберігається на одному рівні або трохи скорочується протягом усієї вагітності [156,189,233]. Циркулюючий релаксин не відіграє вирішальної ролі в розвитку вагітності, що було доведено при дослідженні вагітностей, які наступили внаслідок донації яйцеклітин, при відсутності материнського релаксину [225]. За даними E.Bain et al. [72], при передчасних пологах рівень циркулюючого релаксину підвищується і його вміст корелює з ризиком передчасних пологів. Додатковим доказом ролі релаксину при недоношеності є те, що при спонтанній вагітності у жінок з передчасними пологами більш високий рівень релаксину виявляється на 30 тижні, ніж у жінок, які народили в термін. Потенційний механізм цієї залежності може полягати в дії релаксину на шийку матки, оскільки рецептори релаксину були виявлені в шийці матки. Релаксин здійснює свою регуляторну дію на клітину через різні, за своєю структурно — функціональній організації сигнальної системи, які генерують в якості вторинних посередників циклічні нуклеотиди, оксид азоту, фосфоінозитиди, катіони кальцію [128,134]. Релаксин, який синтезується фетальними мембранами, децидуа, плацентою, чинить паракринний ефект на матку [87]. Експресія гена релаксину значно посилюється в пацієток з передчасним розривом плодових оболонок [112,131]. Рецептори до релаксину локалізуються в децидуа, хоріонічних

трофобластних клітинах, діючи через посилення активності матриксних металопротеаз, зокрема через металопротеази 1,3 і 9. Передбачається, що релаксин також може посилювати експресію металопротеїназу у шийці матки. В умовах *in vitro*, авторами показано, що релаксин блокує дію окситоцину.

До кількості регуляторних ефектів відноситься вплив релаксину на процес розслаблення м'язів матки шляхом пригнічення міозінової регуляції. Механізм цього ефекту остаточно не встановлено [68,72,95]. У літературі наводяться дві групи фактів дії релаксину: одна з них вказує на здатність релаксину посилювати утворення цАМФ в органах і клітинах, зокрема й у матці, по невідомому сигнальному шляху [75], інша — на розслаблюючу дію релаксину та цього циклічного нуклеотиду на м'язи матки, гладку мускулатуру судин, трахеї і бронхів за рахунок пригнічення їх скорочувальної активності [200]. Отже, основною мішенню регуляторної дії релаксину в клітинах вищих хребетних тварин є фермент аденилатциклази, що каталізує синтез цАМФ [85,139]. Передбачається, що вибір механізму, через який релаксин регулює аденилатциклазу, залежить від типу клітин (тканин) і їх функціонального стану [128,134].

Релаксин відіграє життєво важливу роль у людини та тварин, забезпечуючи інгібування скоротливої активності матки, особливо в період вагітності. Однак слід зазначити, що цей розслаблюючий ефект має своєрідний «видоспецифічний» характер. Так, за деякими даними, релаксин людини не впливає на процеси розслаблення людського міометрія, але знижує їх у матці щура, свині та мишей [200]. З приводу можливих біохімічних механізмів розслаблюючого впливу релаксину на міометрій є розрізнені факти та припущення. Так, існує думка, що ефект релаксину може здійснюватися через цАМФ/цАМФ – залежну протеїнкіназу або через NO – залежний сигнальний шлях [128]. Показано, що антагоністи дії цАМФ й інгібітори цАМФ – залежної протеїнкінази пригнічують розслаблення скороченої матки [34,200]. Уперше механізм утворення цАМФ у

гладком'язових клітинах був розшифрований Л.А. Кузнецовою зі співавт. (2006) [34].

Релаксин пригнічує ефекти окситоцину А [113] за допомогою активації протеїнкінази. Літературні дані свідчать, що циркулюючий ендогенний релаксин не впливає на тривалість вагітності. Час початку пологів у щурів, у яких циркулює R1-релаксин (розчинний рецептор релаксину), був імунонейтралізований моноклональними антитілами MCA1 (Hwang J-J., Sherwood O.D, 2004) [112], а також у мишей, у яких був заблокований ген і рецептор релаксину LGR7 (Krajnc – Franken M.A., 2004) [134,198], не відрізнялося від такого у контрольній групі. Є тільки одне повідомлення, що не узгоджується із цими даними. Коли розчинна ліганд-зв'язуюча частина рецептора релаксину людини LGR7 була підшкірно введена мишам в останні 4 дні вагітності — пологи затримувалися на 27 год [162,163]. Розчинні ізоформи релаксину, які продукуються децидуальною тканиною та плацентою, опосередковують свою дію через локальну аутокринно-паракринну систему, приводячи до підвищення рівня матриксних металопротеаз (ММР) у навколоплідних оболонках, їх розриву та запуску пологової діяльності (Bryant – Greenwood G.D. et al., 2000) [217,222].

Багато дослідників вважають, що основним значенням релаксину під час пологів є ремоделювання й підготовка шийки матки.

Релаксин-індукований розподіл пучків колагенових волокон може призводити до готовності останніх до максимального їх розтягування під час проходження голівки плода через цервікальний канал під час пологів [231]. У позбавлених релаксину вагітних щурів превалюють еластин — подібні структури, порівняно з контрольною групою.

Релаксин збільшує гідратацію, рівень глікозаміногліканів (дерматан сульфату, гепаран сульфату, гіалуронової кислоти) у шийці матки [239]. Шийка матки є мішенню для релаксину, однак, необхідна остаточна ідентифікація рецепторів у цервікальних клітинах. Імуногістохімічним методом були ідентифіковані релаксин-залежні зони в епітеліальних

клітинах, циркулярних і поздовжніх гладких м'язових клітинах, судинних клітинах щурів, свиней, людини. Є дані про те, що фібробласти шийки матки реагують на релаксин *in vitro*. Молекулярних медіаторів, що забезпечують ефекти релаксину на розм'якшення шийки матки, велика кількість, і вони не до кінця вивчені. Так як екстрацелюлярний матрикс несе відповідальність за властивість розтяжності шийки матки, широко підтримується той факт, що деградація колагену та, можливо, інших компонентів екстрацелюлярного матриксу, є ключем до розм'якшення шийки матки [132,229]. Як відомо, специфічними ферментами, що діють на колаген, є колагенази, або матриксні металопротеази, які розсікають у поперечному напрямку всі три пептидні ланцюги колагену. Досліджено можливу роль релаксину в деградації колагену, відзначено, що релаксин контролює активність MMP-1 (колагенази) у культурах клітин шийки матки гвінейських свиней і збільшує рівні як мРНК, так і протеїнів для проMMP-1, проMMP-2 (желатинази), і проMMP-3 (стромелізін) фібробластів клітин матки в людини за допомогою тирозин-кіназного сигнального шляху [188].

Недавні дослідження спрямовані на вивчення ролі оксиду азоту в процесі «дозрівання» шийки матки. В експериментальних роботах, проведених на щурах, виявлено збільшення концентрації оксиду азоту та активності NO-синтази в тканині шийки матки перед пологами. Виявлено також підвищення експресії генів індукцибельної та нейрональної NO-синтази в шийці матки вагітних жінок при доношеному терміні. Було показано, що зростання концентрації в шийці оксиду азоту призводить до виділення прозапальних цитокінів ІЛ-8, збільшення активності металопротеїназ, клітинного апоптозу та синтезу глікозоаміногліканів, активації синтезу простагландину  $E_2$  [205,207]. Оксид азоту являє собою кінцеву стадію метаболічного каскаду процесу дозрівання шийки матки у взаємодії з простагландинами (в основному, ПГЕ<sub>2</sub>) за допомогою індукції місцевої вазодилатації, підвищення судинної проникності та інфільтрації нейтрофілами, і, можливо, за допомогою активації матриксних

металопротеїназ і зміни характеристик синтезу протеогліканів [217,221,226,234].

Таким чином, резюмуючи вищевикладене, можна сказати, що в організмі жінки відбуваються численні ендокринні, паракринні та аутокринні процеси, запускаються механізми регуляції обмінних процесів, що стимулюють процес підготовки й «дозрівання» шийки матки. Зміни в шийці матки, що включають зниження домінування прогестерону, а також активності простагландину й релаксину, лізис колагену й зниження стабілізації колагену через інгібітори металопротеаз призводять до розм'якшення шийки матки та дилатації.

### **1.3 Сучасні аспекти преіндукції пологів**

У зв'язку з тим, що у світі, включаючи Україну, частота абдомінального розродження, зокрема й ургентного, має тенденцію до збільшення, виникає необхідність розробки ефективних профілактичних акушерських технологій. Однією з таких технологій є преіндукція пологової діяльності, основна мета якої полягає в підготовці шийки матки до пологів, для запобігання несприятливих материнських і перинатальних наслідків. «Незрілість» шийки матки є основним фактором таких акушерських ускладнень: аномалії пологової діяльності, акушерські кровотечі, розриви матки, кесарів розтин; і перинатальних ускладнень: пологова травма, дистрес плода, внутрішньошлуночкові та субарахноїдальні крововиливи, порушення церебрального стану в новонароджених аж до смерті новонародженого [149,160,161].

Преіндукція пологів, згідно клінічного протоколу, являє собою заходи, спрямовані на підготовку шийки матки до пологів при відсутності або недостатньої її готовності.

Основним клінічним критерієм готовності організму до пологів є оцінка ступеня «зрілості» шийки матки вагітної [4,64]. Існує безліч різних методик оцінки «зрілості» шийки матки [8,14,35,43].

В основу класифікації для визначення «зрілості» шийки матки покладено такі ознаки: консистенція шийки матки, довжина піхвової частини шийки матки; прохідність цервікального каналу; розташування шийки матки по відношенню до провідної осі таза; розташування передлеглої частини.

У практичній діяльності використовується бальна оцінка ступеня "зрілості" шийки матки [Bishop E., 1964], яка враховує основні характеристики шийки матки, розташування голівки плода по відношенню до спінальної площини.

Готовність організму жінки до пологів визначається також цитологічно: чим ближче до пологів, тим більше в мазках проміжних і поверхневих клітин, еозинофільний і пікнотичний індекси збільшуються відповідно від 1 і 3% до 20 і 40%. Найбільшого поширення набув кольпоцитологічний тест, у якому цитологічна картина оцінювалася за 4 типами піхвових мазків, за ними можна судити про ступінь біологічної готовності жінки до пологів [14,19,46].

Розглядаючи питання підготовки до пологів і пологозбудження, наявна клінічна оцінка стану шийки матки та її «зрілості», зокрема стандартизована шляхом застосування бальних шкал, залишається недостатньою та певною мірою суб'єктивною [8,24]. У зв'язку із цим в останні роки для об'єктивізації даних стали застосовувати ультразвукове дослідження [12,48]. Однак, трансвагінальне УЗД доповнює, а не замінює клінічну оцінку. Найбільш поширеним є вимірювання довжини шийки матки (цервікометрія), у той же час деякі фахівці ультразвукової діагностики оцінюють форму внутрішнього вічка, вимірюють кут між задньою поверхнею шийки матки та стінкою піхви. Дискутується питання про вибір між оцінкою «зрілості» шийки матки за шкалою Бішоп і застосуванням ехографічною діагностики її зрілості [186,190,209], хоча це положення є дискусійним. Отже, до цього часу не

розроблені чіткі критерії, що дозволяють прогнозувати ефективність преіндукції та пологозбудження.

Індукція (або пологозбудження) розглядається процесом індукції пологової діяльності з метою розродження через природні пологові шляхи. Незважаючи на відмінності в термінології, неможливо провести між ними чітку межу, оскільки найчастіше преіндукція та індукція є ланками єдиного процесу. Індукція пологів ефективна при «зрілій» шийці матки, частота акушерських і перинатальних ускладнень значно збільшується при «незрілій» шийці матки. Тому преіндукція пологів є необхідною та обов'язковою за умови біологічно «незрілій» шийці матки [187,214].

В якості показань до преіндукції та індукції розглядаються: переносування вагітності, прогресуюча прееклампсія, що не піддається медикаментозній терапії, соматичні захворювання матері, які потребують дострокового розродження, передчасний розрив плодових оболонок, ізосенсибілізація плода та ін. [46,105,107].

Протипоказаннями до проведення преіндукції та індукції є ті, які існують для пологів через природні пологові шляхи (передлежання плаценти, анатомічно вузький таз та ін.), а також декомпенсована фето-плацентарна недостатність, хоріонамніоніт (залежно від застосовуваного методу індукції) [119,123,137].

На цей час існує спектр механічних і медикаментозних методів підготовки шийки матки до пологів [219,227,229,230]. До механічних методів преіндукції пологів відносять: пальцеве відшарування плодових оболонок, введення в шийку матки катетера Фолея, ламінарія або гігроскопічних дилататорів [129,196,206,210]. Доступний метод пальцевого відшарування плодових оболонок є таким, що знижує ймовірність переносування, тривалість пологів, частоту застосування окситотичних препаратів [3,5,127,244]. Однак ефективність індукції пологів при використанні механічних методів порівняно з плацебо/відсутністю лікування або застосуванням простагландинів не підтверджена даними систематичних

оглядів [80,102,197], крім того, є відомості про збільшення частоти інфекційних ускладнень при їх застосуванні [125,195].

Медикаментозні методи включають: застосування аналогів простагландину  $E_1$  (мізопростол), простагландину  $E_2$  (динопростон), антигестагену (міфепристон) [109,110,116,118,170]. Аналог ПГЕ<sub>1</sub> не ліцензований для застосування для пологозбудження, його застосування підвищує ризик гіперстимуляції матки, внутрішньоутробної гіпоксії плода, меконіальної аспірації [149,161].

У сучасному акушерстві все більшого поширення набуває застосування медикаментозних методів. У більшості досліджень відзначається помірний ефект від сучасних методів преіндукції пологів, незважаючи на досить високий відсоток «дозрівання» шийки матки після застосування простагландинів [67,67,73,169]. Ефективність антигестагенів (міфепристону) у процесі преіндукції пологової діяльності також неоднозначна [7,23,29,79,80].

При біологічно «незрілій» шийці матки з метою її «дозрівання» застосовується ПГЕ<sub>2</sub>. За результатами світових досліджень, при дворазовому введенні препарату ПГЕ<sub>2</sub> у випадку повторних пологів, на відміну від перших пологів, рідше проводиться амніотомія та використовується окситоцин. З іншого боку, застосування ПГЕ<sub>2</sub> з метою преіндукції пологів, призводить до виникнення з великою частотою прелімінарного періоду та непродуктивної пологової діяльності при «недостатньо зрілій» шийці матки, розвитку гіпертонусу матки, дискоординації пологової діяльності, розриву матки, дистресу плода, особливо при попаданні гелю в порожнину матки.

Найбільш розробленими та поширеними шляхами введення препаратів, що містять простагландини, з метою підготовки шийки матки до пологів є інтрацервікальний і піхвовий.

Незважаючи на наявний спектр засобів для преіндукції та індукції пологів, до цього часу не з'ясовано, у яких клінічних ситуаціях необхідно застосувати той чи інший з них. Не розроблені критерії, що дозволяють



обрати певний метод підготовки до пологів, залежно від готовності шийки матки, паритету, часу, за який результат від проведеної терапії повинен бути досягнутий.

N. Melamed і співавт. [166] провели дослідження, присвячене виявленню факторів ризику неефективності простагландину  $E_2$ , і показали, що незалежними та значимими факторами, що впливають на його неефективність, є вік вагітної більше 30 років, перші передбачувані пологи, індекс маси тіла до вагітності більше 25 кг/м, розкриття шийки матки 1 см і менше, укорочення шийки матки на 50% і менше.

Крім того, застосування методів підготовки шийки матки до пологів може супроводжуватися розвитком ускладнень. До найбільш поширених ускладнень, що виникають при використанні препаратів простагландину  $E_2$ , є виникнення гіперстимуляції матки, часто супроводжується появою ознак гіпоксії плода за даними КТГ.

Застосування амніотомії часто супроводжується високою частотою розвитку аномалій пологової діяльності, яка в 2,9 раза вище, ніж при інтравагінальному застосуванні динопростону [82,94], а також ризиком випадання петель пуповини, що вимагає екстреного розродження шляхом операції кесаревого розтину. Крім того, індукція амніотомією в разі відсутності ефекту та наявності тривалого безводного проміжку, підвищує ризик інфекційних ускладнень у матері та плода.

Таким чином, преіндукція пологів є необхідною, але не безпечною процедурою, а її своєчасність залежить від правильного вибору показань і протипоказань, часу проведення, методу або послідовності застосування методів, обґрунтованих у конкретній клінічній ситуації. Сучасна преіндукція-індукція пологів патогенетично виправданими препаратами, а програмовані пологи на тлі «зрілої» шийки матки визнані одним з методів зниження перинатальної захворюваності та смертності. Це положення обумовлює необхідність оптимізації підходів до преіндукції пологів зі створенням алгоритмів їх проведення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених вагітних

Для досягнення мети обстежено 115 першовагітних жінок у терміні гестації 38-40 тижнів, які залежно від ступеня готовності шийки матки до пологів при надходженні до стаціонару були розподілені на основну та контрольну групи.

Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних, які мали «зрілу» шийку матки (9-13 балів за шкалою E.N.Bishop). До основної групи увійшли 75 (65,2%) вагітних з «незрілою» шийкою матки (0-5 балів за шкалою E.N.Bishop), які надійшли для розродження на клінічні бази кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету (Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр», Комунальне некомерційне підприємство «Міський пологовий будинок №3» Харківської міської ради, Регіональний центр клінічної медицини, м. Харкова). У всіх вагітних простежено результати вагітності. З метою виключення впливу на підготовку до пологів структурних змін шийки матки після попередніх вагітностей нами були обстежені тільки першовагітні жінки.

Критеріями включення пацієнок в досліджувані групи слугували: перша вагітність у терміні 38-40 тижнів, відсутність важкої екстрагенітальної патології, відсутність пізнього гестозу.

Критеріями виключення з групи обстежених слугували: повторна вагітність і пологи, пацієнтки, у яких вагітність наступила в результаті допоміжних репродуктивних технологій, жінки, у яких були показання для планового розродження шляхом операції кесарів розтин, гострі та

загострення хронічних запальних захворювань, важка екстрагенітальна патологія, пізній гестоз.

Формування груп спостереження здійснювалося рандомізовано. При цьому були використані однакові критерії селекції пацієток, які включали дані анамнезу, загальноклінічне та акушерське обстеження, спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування та кардіотокографії. Перед дослідженням усі пацієтки підписували поінформовану згоду.

Розподіл обстежених вагітних за віком надано в таблиці 2.1, з якої слідує, що більшість жінок контрольної групи були віком від 21-25 років (40,0%). Найбільша кількість жінок віком від 31 до 35 років були в основній групі (37,3%). У віці 26-30 років у контрольній групі склали 8 (20,0%), в основній — 12 (16,0%) вагітних відповідно.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених вагітних за віком

Вікова група	Основна група (n=75)		Контрольна група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
до 20 років	11	14,7	8	20,0
21-25 років	13	17,3	16	40,0
26-30 років	12	16,0	8	20,0
31-35 років	28	37,3	5	12,5
36 років і старше	11	14,7	3	7,5
Усього	75	100,0	40	100,0

Таким чином, базуючись на даних таблиці 2.1, можна зробити висновок, що в контрольній групі найбільша кількість вагітних була віком 21-25 років, а в основній групі — віком 31 рік і старше (пізній репродуктивний вік).

Розподіл обстежених вагітних за соціальним складом надано в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених вагітних за соціальним становищем

Соціальне положення	Основна група (n= 75)		Контрольна група (n= 40)	
	абс.	%	абс.	%
Студентки	28	37,3	10	25,0
Службовці	11	14,7	8	20,0
Робочі	12	16,0	14	35,0
Домогосподарки	24	32,0	8	20,0
Усього	75	100,0	40	100,0

Соціальний статус обстежених вагітних виглядає таким чином: службовців – 19 (16,5%), робітників – 26 (22,6%), домогосподарок – 32 (27,8%); міські мешканки – 68 (59,1%) жінок, сільські – 47 (40,8%).

Дані про час настання менархе надані в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Вік настання менархе в обстежених пацієнток

Вік менархе	Основна група (n=75)		Контрольна група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
11 років і раніше	8	10,7	2	5,0
12-14 років	41	54,7	31	77,5
старше 15 років	26	34,7	7	17,5
Усього	75	100,0	40	100,0

З таблиці 2.3 слідує, що в 54,7-77,5% пацієнток перша менструація з'явилася у віці 12-14 років, що укладається в межі середньостатистичних показників, характерних для України. Разом з тим, в основній групі мала місце відносно висока питома вага пізнього менархе (14-15 років), що побічно може свідчити про нестійкі гормональні взаємовідносини. Раннє менархе (до 11 років) відзначено у 2 (5,0%) вагітних контрольної групи, у 8 (10,7%) – в основній групі.

У 32 (80,0%) пацієток контрольної групи менструальний цикл встановився відразу, у 8 (20,0%) – у період від 6 до 12 місяців. У 48 (64,0%) пацієток основної групи менструальний цикл встановився відразу, у 19 (25,3%) — стабілізувався протягом 1-2 років, у 23 (30,7%) пацієток менструації були нерегулярними протягом усього репродуктивного періоду. Отримані дані можуть свідчити про функціональну неповноцінність різних ланок гіпоталамо-гіпофіз-яєчникової системи. Слід зазначити, що порушений менструальний цикл мав місце в 3 (7,5%) жінок контрольної групи, у 23 (30,7%) – в основній групі. Серед порушень менструальної функції мала місце дисменорея, гіпоменструальний синдром. Більшість обстежених жінок почали статеве життя у віці від 19 до 23 років – 84 (73,0%). Середній вік початку статевого життя становив  $18,2 \pm 0,46$  років.

Дані про структуру та частоту гінекологічних захворювань в обстежених жінок надано в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

## Структура гінекологічних захворювань в обстежених вагітних

Характер захворювання	Основна група (n=75)		Контрольна група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Патологія шийки матки	31	41,3	9	22,5
Хронічні запальні захворювання геніталій	23	30,7	3	7,5
Аномальні маткові кровотечі	11	14,7	3	7,5
Безпліддя I	7	9,3	—	—
Доброякісні захворювання придатків матки	6	8,0	2	5,0
Кріо- та радіохвильова коагуляція шийки матки	20	26,7	5	29,5
Гінекологічно здорові	15	20,0	18	45,0

У цілому виявлена висока частота гінекологічних захворювань. Слід зазначити, що в групі жінок зі «зрілою» шийкою матки (контрольна група) частота даних захворювань була у 2 рази нижче, ніж в основній групі ( $p < 0,05$ ). Структура гінекологічної захворюваності була представлена переважно захворюваннями шийки матки, хронічними запальними захворюваннями придатків матки та аномальними матковими кровотечами. Гінекологічно здоровими були 18 (45,0%) вагітних контрольної групи і 15 (20,0%) вагітних основної групи. Частота патології шийки матки в контрольній групі становила 22,5%, в основній групі – 41,3%. Запальні захворювання геніталій відзначалися в 7,5% вагітних контрольної групи та в 30,7% вагітних основної групи. Аномальні маткові кровотечі у два рази частіше зустрічалися у вагітних основної групи (7,5%; 14,7% відповідно). Доброякісні захворювання придатків матки зустрічалися в 5,0% і 8,0% відповідно за групами.

Безсумнівно, на перебіг гестаційного процесу, підготовку організму до пологів істотно впливає екстрагенітальна патологія.

Частоту та характер супутньої екстрагенітальної патології надано в таблиці 2.5

Таблиця 2.5

## Характер екстрагенітальних захворювань в обстежених вагітних

Екстрагенітальна патологія	Основна група (n=75)		Контрольна група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Дитячі інфекції	35	46,7	16	53,3
Захворювання органів дихання	30	40,0	13	32,5
Захворювання серцево-судинної системи (нейроциркуляторна дистонія)	22	29,3	2	5,0

Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4	5
Захворювання ШКТ, печінки, жовчовивідних шляхів	16	21,3	3	7,5
Захворювання сечової системи	18	24,0	4	10,0
Захворювання щитовидної залози (гіпотиреоз, еутиреоз)	21	28,0	1	2,5
Ожиріння	8	10,7	5	12,5
Варикозна хвороба	4	5,3	—	—
Захворювання опорно-рухової системи (кіфосколиоз, остеохондроз, плоскостопість)	3	4,0	2	5,0
Соматично здорові	19	25,3	17	56,7

При вивченні анамнезу у вагітних звертає увагу наявність високої частоти супутньої екстрагенітальної патології. У структурі захворювань переважали: захворювання органів дихання — у 13 (32,5%) — у контрольній групі, 30 (40,0%) — в основній групі; нейроциркуляторна дистонія — 2 (5,0%), 22 (29,3%) у групах; захворювання сечової системи, переважно хронічний пієлонефрит — 4 (10,0%), 18 (24,0%) відповідно в групах; захворювання шлунково-кишкового тракту – 3 (7,5%), 16 (21,3%) у групах; захворювання щитовидної залози — 1 (2,5%), 21 (28,0%) за групами. Так як тиреоїдні гормони збільшують чутливість яєчників до гонадотропних гормонів і ендометрія до естрогенів, при дефіциті тиреоїдних гормонів змінюється метаболізм естрогенів і порушується процес підготовки організму до пологів.

Серед пацієнток основної групи з нейроциркуляторною дистонією переважав гіпертонічний тип, що свідчить про дисрегуляцію серцево-судинної системи. Виходячи з даних літератури, що свідчать про те, що до кінця вагітності й початку пологів в організмі жінки спостерігається переважання процесів гальмування в корі головного мозку, що виражається у формуванні пологової домінанти [4]. При вегетативній дисфункції

відбуваються зміни за типом підвищення порога збудливості кори головного мозку та запізнювання розвитку пологової домінанти. При цьому на тлі підвищення тону вегетативної нервової системи спостерігається переважання парасимпатичних відділів над симпатичними [19]. Відомо, що «дозрівання» шийки матки відбувається при переважанні симпатичної нервової системи над парасимпатичною [48]. Таким чином, вегетативна дисфункція відіграє негативну роль у процесі підготовки організму до пологів.

Соматично здорових жінок було 17 (42,5%) — у контрольній групі і 19 (25,3%) — в основній групі. Перенесли в анамнезі дитячі інфекції (кір, краснуха, вітряна віспа) 16 (40,0%) обстежених контрольної групи і 35 (46,7%) — в основній групі.

Оцінюючи індекс маси тіла у вагітних на момент надходження за формулою  $IMT = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 / \text{м}^2$ , виявлено, що в 5 (12,5%) обстежених вагітних контрольної групи і у 8 (10,7%) — основної групи має місце ожиріння. Поєднання таких факторів як перші пологи,  $IMT \geq 30,1$  можуть бути факторами ризику недостатньої підготовки організму жінки до пологів.

Характер перебігу теперішньої вагітності в обстежених жінок надано в таблиці 2.6

Таблиця 2.6

## Характер перебігу теперішньої вагітності в обстежених жінок

Перебіг вагітності	Основна група (n=75)		Контрольна група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Без ускладнень	11	14,7	30	75,0
Ранній гестоз	19	25,3	1	2,5
Загроза переривання в I триместрі	16	21,3	3	7,5
Загроза переривання в II триместрі	9	12,0	1	2,5
Анемія	13	17,3	1	2,5
СЗРП	2	2,7	—	—
Плацентарна недостатність	5	6,7	4	10,0



При аналізі частоти ускладнень вагітності виявлено, що в 64 (85,3%) пацієнток основної групи і в 10 (25,0%) вагітних контрольної групи вагітність перебігала з ускладненнями. Без ускладнень — у 30 (75,0%) вагітних контрольної групи, в 11 (14,7%) вагітних основної групи.

Ранній гестоз відзначався у 19 (25,3%) вагітних основної групи, у контрольній групі в 1 (2,5%). Виходячи з провідної теорії виникнення раннього гестозу: порушення функціонального стану ЦНС, дисфункція центральної регуляторної ланки в організмі жінки на ранніх етапах вагітності може негативно позначитися в кінці гестаційного процесу при підготовці організму до пологів.

Загроза переривання вагітності в I триместрі реєструвалася в 3 (7,5%) вагітних контрольної групи, у 16 (21,3%) вагітних основної групи. У II триместрі — в 1 (2,5%) і у 9 (12,0%), відповідно.

Звертає увагу наявність вагітних з ознаками плацентарної недостатності в основній групі — у 5 (6,7%), у контрольній групі — у 4 (10,0%).

В основній групі — у 13 (17,3%) вагітних була діагностована анемія, особливо в III триместрі вагітності. Анемія призводить до розвитку гемічної гіпоксії, яка в подальшому здатна перерости в тканинну гіпоксію. Гіпоксія, у свою чергу, запускає метаболізм глюкози по анаеробному шляху, приводячи до більшої продукції молочної кислоти і, як наслідок, розвитку ацидозу [50]. Наявність ацидозу та гіпоксії може викликати локальні порушення мікроциркуляції. Зазначені процеси, імовірно, можуть призводити до порушення кровообігу в шийці матки, у процесі ремоделювання її в жінок перед пологами.

Синдром затримки росту плода відзначений у 2 (2,7%) вагітних основної групи, у контрольній групі масо-ростовий показник плодів був у межах норми.

Таким чином, аналіз частоти ускладнень теперішньої вагітності виявив, що у вагітних основної групи вагітність перебігала з різними ускладненнями.

В анамнезі у вагітних, що мали «незрілу» шийку матки, частіше відзначені екстрагенітальні захворювання порівняно з вагітними контрольної групи зі «зрілою» шийкою матки.

У таблиці 2.7 надані діагностично значущі фактори в оцінці готовності організму до пологів.

Таблиця 2.7.

Діагностично значущі фактори в оцінці готовності організму до пологів

Фактори	Основна група (n=75)		Контрольна група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Вік першовагітних старше 30 років	30	40,0	8	20,0
Обтяжений гінекологічний анамнез	60	80,0	27	67,5
Нейроендокринні причини (порушення функції, ожиріння, тиреоїдна патологія)	52	69,3	10	25,0
Нейроциркуляторна дистонія	22	29,3	2	5,0
Ускладнений перебіг вагітності: загрозливе переривання вагітності	25	33,3	4	10,0
Гестоз I половини	19	25,3	1	2,5
Анемія	13	17,3	1	2,5

Таким чином, виявлені фактори можуть порушувати процес підготовки шийки матки до пологів; до них відносяться: пізній репродуктивний вік, обтяжений гінекологічний і соматичний анамнез, ускладнений перебіг вагітності.

Аналізуючи представлені дані, необхідно зробити висновок, що у вагітних жінок основної групи, що мали «незрілу» шийку матки на момент надходження до стаціонару, частіше в анамнезі відзначені: нейроендокринна патологія (захворювання щитовидної залози, ожиріння, порушення менструальної функції), нейроциркуляторна дистонія, анемія, ускладнений

перебіг вагітності порівняно з вагітними, які мали «зрілу» шийку матки. У вагітних зі «зрілою» шийкою матки вагітність частіше перебігала без ускладнень.

## **2.2 Методи обстеження та лікування**

Усім жінкам проводилося повне клініко-лабораторне обстеження, регламентоване Наказом МОЗ України № 417 від 15.07.2011. Клінічна частина включала збір анамнезу, загальний та акушерський огляд. При зборі анамнезу увагу приділяли уточненню особливостей менструального циклу (регулярність, тривалість, наявність і характер порушень, дата останньої менструації), дані про перенесені захворювання в дитячому та зрілому віці, інформацію про шкідливі звички, соціальний статус. Особлива увага приділялася перенесеним гінекологічним захворюванням і супутній соматичній патології. Приділялася увага перенесеним раніше оперативних втручань, обстеженням і лікуванням, які проводилися до моменту цієї вагітності. Уточнювали особливості перебігу цієї вагітності, наявність її ускладнень, з'ясовували дати попередніх ультразвукових досліджень та відповідність розмірів плода терміну вагітності.

При обстеженні вагітних застосовували традиційні методи: загальний огляд, піхвове дослідження, зовнішнє акушерське обстеження, вимірювання висоти стояння дна матки та величини окружності живота, контроль маси тіла, показників артеріального тиску на обох руках, серцебиття плода.

При загальному огляді особливу увагу приділяли статури, стану шкіри, характеру та ступеню оволошіння, розвитку жирової тканини та особливостям її відкладення, наявності післяопераційних рубців. обов'язковою був огляд молочних залоз, наявність або відсутність виділень.

Огляд шийки матки проводили в дзеркалах. Відзначали наявність патологічних процесів у вигляді ерозій, ендоцервіцитів, уточнювали кількість і характер виділень із статевих шляхів. Для оцінки готовності

шийки матки до пологів велике значення має піхвове дослідження, при якому враховують консистенцію, довжину, прохідність цервікального каналу, розташування в малому тазу щодо провідної осі тазу.

Термін вагітності встановлювали на підставі сукупності даних: дати останньої менструації, з огляду на особливості менструального циклу; першої явки в жіночу консультацію; першого ворухіння плода; ультразвукового дослідження, проведеного в ранні терміни. За допомогою піхвového дослідження визначали готовність організму жінки до пологів. Визначення готовності організму жінки до пологів проводили з урахуванням оцінки ступеня «зрілості» шийки матки. Для визначення «зрілості» шийки матки нами використовувалася шкала, запропонована Е.Н. Bishop (табл. 2.2.1).

Таблиця 2.2.1

## Оцінка ступеня «зрілості» шийки матки за шкалою Бішоп

Параметри	Бали		
	0	1	2
Положення шийки матки щодо провідної осі тазу	Зміщена до крижів	Між крижами та провідною віссю тазу	По вісі тазу
Довжина шийки матки (см)	$\geq 2$	1-2	$\leq 1$
Консистенція шийки матки	Щільна	Розм'якшена	М'яка
Відкриття зовнішнього вічка (см)	Закритий	1	$\geq 2$
Місце знаходження передлеглої частини плода	Рухома над входом у малий таз	Притиснута до входу в малий таз	Притиснута або фіксована у вході в малий таз

Так, при оцінці 0-2 бали шийку матки розцінювали як «незрілу», 3-4 — як «недостатньо зрілу»,  $\geq 6$  балів — як «зрілу».

У пологах вели партограми, оцінювали динаміку структурних змін шийки матки, тривалість пологів, тривалість безводного проміжку, функціональний стан плода за даними кардіотокографії, визначали загальну

крововтрату під час пологів, аналізували особливості перебігу післяпологового періоду. Стан новонароджених при народженні оцінювали за шкалою Апгар, вимірювали масу, довжину тіла, окружність голови та грудної клітини новонародженого. Стан дітей у ранньому неонатальному періоді оцінювали спільно з неонатологом за особливостями перебігу періоду адаптації, результатами клініко-лабораторних і функціональних методів обстеження.

Консультації терапевта, ендокринолога, офтальмолога та інших фахівців містили оцінку соматичного здоров'я, при наявності екстрагенітальної патології спільно з фахівцями вироблявся план ведення пологів і визначався оптимальний метод розродження.

Клініко-лабораторне обстеження включало: аналізи крові: клінічний, біохімічний, на інфекції (RW, ВІЛ, HBV, HCV), коагулограму, визначення групи крові й резус-фактора; аналізи сечі: загальний, за Нечипоренком, Зимницьким, проба Реберга, визначення добової втрати білка, бактеріологічне дослідження сечі; мікроскопічне дослідження мазків з піхви, бактеріологічне дослідження мазка з уретри, піхви й цервікального каналу (для ідентифікації TORCH-збудників застосовували полімеразну ланцюгову реакцію); імуноферментний аналіз (ІФА) релаксину в сироватці крові вагітних; концентрація цитокінів; активність трансформуючого фактору росту; матриксних металопротеїназ; біохімічні дослідження аналізу амінокислот у сироватці крові.

Інструментальні методи дослідження включали проведення ультразвукового, доплерометричного та кардіотокографічного досліджень, що дозволило здійснити об'єктивну оцінку стану плода, а також уточнити ступінь «зрілості» шийки матки.

Оцінка функціонального стану системи мати-плацента-плід проводилася за даними, що отримали при ехографічному, доплерометричному та кардіотокографічному дослідженні.

*Ультразвукове та доплерометричне дослідження.* Усім вагітним проводилося ультразвукове дослідження плацентарного комплексу та матки, цервікометрія, доплерометрія на апараті Mindrey DC-60 Esp, оснащеного 4 типами датчиків – конвексний, лінійний, секторний, піхвовий, безперервно-хвильової доплер. Ультразвукове дослідження включало фетометрію (вимір біпаріетального розміру голівки, діаметра грудної клітки та живота, довжини стегна, передбачуваної маси плода), плацентометрію та плацентографію з визначенням локалізації, товщини, структури, ступеня зрілості плаценти, цервікометрію, оцінку характеру та об'єму навколоплідних вод.

Кардіотокографічне дослідження (КТГ) і зовнішня токографія (ЗНТ) проводилися за допомогою монітора матері/плода G6B-PLUS (ТОВ «Неасо»). Запис здійснювали в положенні вагітної на правому боці протягом 40 хвилин.

У ході доплерометричного дослідження аналізували систоло-діастолічне ставлення (S/D), що визначається за загальноприйнятою методикою в артеріях пуповини, середньомозкової артерії, а також оцінювалися пульсаційний індекс та індекс резистентності, визначалися параметри артеріального кровотоку шийки матки в низхідній гілці маткової артерії. Розрахунок проводився автоматично.

Дослідження кровотоку в артерії пуповини проводили в її середній частині на достатній відстані від місця входження як в плаценту, так і в черевну порожнину плода. Спектр кровотоку в артерії пуповини характеризується більшою положистістю та відсутністю дикротичної виїмки, що пояснюється більшою віддаленістю судини від серця плода та більшою емкістю термінальної судинної мережі (А.Н. Стрижаков і співавт., 2002).

Для проведення дослідження кровотоку в середній мозковій артерії плода у  $\beta$ -режимі сканування отримували середнє аксіальне розтинання голівки плода на рівні ніжок мозку з виведенням кісткової межі передньої та середньої черепних ямок, які є анатомічною проекцією розташування середньої мозкової артерії в ділянці Сільвієвої борозни.

При трансабдомінальному дослідженні визначали показники кровотоку в загальній матковій артерії в низхідному та висхідному відділах, а при трансвагінальному дослідженні – в артеріях та венах строми шийки матки та в ділянці перешийка.

Аналіз маточного кровотоку здійснювався шляхом дослідження кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях при поздовжньому скануванні датчиками доплерографа в ділянці бічних стінок малого таза.

Спочатку визначалася біфуркація загальної клубової артерії з одночасною реєстрацією типового для цієї судини спектра кривих швидкостей кровотоку у вигляді двофазної кривої з високою пульсацією у фазу систоли та зворотним кровотоком у фазу діастолі. Після цього датчики зміщали медіальніше до бічної стінки матки до визначення маткової артерії та реєстрації характерного спектру кривих швидкостей кровотоку, що відрізнявся низькою пульсацією та високою діастолічною швидкістю кровотоку. Висока роздільна здатність трансвагінального датчика дозволяла здійснювати точне вимірювання довжини та передньозаднього розміру шийки матки, проводити об'єктивну оцінку стану цервікального каналу та внутрішнього маткового вічка, а також вимірювати товщину міометрія в ділянці нижнього маткового сегмента.

Трансвагінальне дослідження проводили при положенні жінки лежачи на спині. Датчик обережно вводили в переднє склепіння піхви для отримання сагітального зображення всієї шийки матки від внутрішнього до зовнішнього вічка, цервікального каналу. При цьому зображення шийки матки займало не менше 75% екрану, а електронні маркери розташовували між найбільш віддаленими точками внутрішнього та зовнішнього вічка, потім довжина шийки матки вимірювалася по прямій лінії.

Вимірювали індекс резистентності (IP) та систоло-діастолічне відношення (СДВ), для венозних судин — середню венозну швидкість ( $V_{mean}$ ). Аналізувалися максимальна систолічна швидкість кровотоку (МСШК), яка визначається в основному насосною функцією серця плода,

еластичністю стінок досліджуваної судини, артеріальним тиском, в'язкістю крові, і кінцева діастолічна швидкість кровотоку (КДШК), що відображає периферичний судинний опір. На підставі цих показників обчислювалися такі індекси кривих швидкостей кровотоку:

- систоло-діастолічне відношення (СДВ) — являє собою відношення максимальної систолічної до кінцевої діастолічної швидкості кровотоку:

- пульсаційний індекс (ПІ) — являє собою відношення різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровотоку:

$$СДВ = \frac{МСШК}{КДШК}$$

- індекс резистентності (ІР) — визначається відношенням

$$ПІ = \frac{МСШК - КДШК}{СШК}$$

різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної систолічної швидкості кровотоку:

$$ІР = \frac{МСШК - КДШК}{МСШК}$$

*Аntenатальна кардіотокографія.* Для спостереження за станом плода перед застосуванням методів для підготовки шийки матки до пологів проводили антенатальну кардіотокографію методом неінвазивного ультразвукового зондування, заснованого на ефекті доплера при абдомінальному розташуванні датчика.

Запис здійснювався протягом 40 хвилин у положенні вагітної на боці. Швидкість руху паперу становила 1 см на хвилину. При аналізі кардіотокограм визначався характер варіабельності базального ритму серцевих скорочень плода, кількість та амплітуда акцелерацій, характер, амплітуда та кількість децелерації, а також обчислювали інтегрований показник стану плода.

Усім пацієнткам проводилися спеціальні біохімічні, імуноферментні методи дослідження.



*Визначення рівня релаксину.* Уміст релаксину в крові визначали імуноферментним методом з використання набору Human RLN2 ELISA (Elabsience, США).

З метою оцінки *метаболізму сполучної тканини*, досліджена концентрація метаболітів сполучної тканини в сироватці крові: рівень екскреції оксипроліну (показника розпаду колагену) визначали в добовій сечі за методом А. А. Крель, Л. Н. Фурцевої (1968). Для оцінки метаболізму протеогліканів і глікозаміногліканів було проведено дослідження кількості загальних гексозаміноглікансульфатів (ГАГ) у сироватці крові та їх фракційний склад за методом М. Р. Штерн (1982).

Для визначення *рівня MMP-1, MMP-9* використовувався набір фірми Amersham Biosciences (UK) Matrix Metalloproteinase — 1,9 (MMP-1, -9) Human, Biotrak ELISA System. Цей аналіз дозволяє визначати загальну концентрацію MMP-1 і MMP-9 вільного та пов'язаного з білками крові в культурах тканин і рідких середовищах організму.

Метод заснований на принципі двостороннього імуноферментного аналізу. На планшетку, на комірках якої абсорбовані антитіла до MMP-1 і MMP-9, наносили зразки проб. Після інкубації та промивання проби обробляли антитілами до MMP-1 і MMP-9, міченими пероксидазою хрому, таким чином формуючи комплекс «антитіло-MMP-1, -9-антитіло пероксидаза». Кількість зв'язаної пероксидази дорівнює кількості MMP-1 і MMP-9, визначали після додавання тетраметилбензидину та визначення оптичної щільності в спектрофотометрі при використанні світла з довжиною хвилі 450 нм. Отриманий результат оптичної щільності екстраполювали на стандартну криву для отримання істинної концентрації MMP-1, MMP-9. Визначення рівню TIMP-1 проведено з використанням набору реактивів фірми BioSource Europe S.A. (Бельгія).

Сироваткову *концентрацію цитокінів* визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів (ЗАТ «Вектор Бест», Росія).

Сироватковий рівень ТФР- $\beta$  визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою комерційної тест-системи (Bender Med Systems, Austria, Europe).

*Уміст вільних амінокислот* визначали за стандартною методикою [9] на аналізаторі амінокислот LC5001 фірми «Біотронік» (Німеччина). Зразки сироватки крові в кількості 5 мл зберігали до моменту дослідження від 10 до 90 днів при  $-43-45$  °C у морозильній камері. Елюювання амінокислот, нанесених на катіонообмінну смолу за допомогою інжектора, здійснювали за програмою поділу гідролізатів білків, що задається процесором аналізатора. Розрахунок площ піків, визначення концентрацій та ідентифікацію амінокислот виконували за допомогою системи обробки даних C-R3A, програмування якої проводили за результатами аналізу стандартної суміші амінокислот (фірма «Сигма-олдріч») для калібрування аналізаторів.

*Статистична обробка отриманих результатів* проводилася з використанням програмного аналізу «Microsoft Excel» і програми «Biostat» (С. Гланц, 1998) [18].

Результати описували за допомогою розподілу — середнього значення величин ( $M$ ), середньоквадратичного відхилення ( $s$ ) і стандартної похибки середнього ( $m$ ). Обробляли параметричними (дисперсійного аналізу, множинного порівняння за допомогою критерію Ст'юдента, критерію  $z$ , коефіцієнта кореляції Пірсона « $r$ ») і непараметричними методами досліджень (критерію  $\chi^2$ -квадрат, рангового коефіцієнта кореляції Спірмена « $r$ »).

Дисперсійний аналіз використовувався для перевірки гіпотези про рівність усіх середніх. У випадках, коли гіпотеза не підтверджувалася, для визначення груп відмінних одна від одної застосовувався критерій Ст'юдента з поправкою Бонферроні.

Для порівняння частин (%) отриманих результатів використовувався критерій  $z$ .

Для дослідження залежності між двома змінними використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона ( $r$ ). Якщо будь-яка із цих змінних була

ранговою, використовувався ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена ( $\rho$ ) і критерій  $\chi^2$ .

Результати досліджень вважалися достовірними при  $p < 0,05$ .

Проведена розробка експертної системи, що базується на теоремі Байєса.

Вагітним, які мали «незрілу» шийку матки, проводилася преіндукція пологів з урахуванням результатів клініко-лабораторних методів, згідно клінічної настанови «Преіндукція та індукція пологів», розробленої Державним експертним центром МОЗ України, 2017 р., основні положення настанови відповідають сучасним науковим розробкам клінічного посібника ВООЗ «Рекомендації ВООЗ з індукції пологів», 2014 р.

При біологічно «незрілій» шийці матки з метою її «дозрівання» застосовувався ПГЕ<sub>2</sub>, який відіграє ключову роль у настанні вагітності та розвитку регулярної пологової діяльності. ПГЕ<sub>2</sub> вводили в заднє склепіння піхви в дозі 0,5 мг. Через 6 годин після введення, при відсутності пологової діяльності, проводили піхвове дослідження. При «незрілій» шийки матки та задовільному стані плода інтравагінально вводили другу дозу. Якщо через 6 годин пологова діяльність була відсутня після повторного піхвового дослідження при «незрілій» шийки матки, рекомендували розродження шляхом кесаревого розтину. При «зрілій» шийки матки починали індукцію пологів.

Для успішної преіндукції пологів вагітним з «незрілою» шийкою матки необхідний комплексний патогенетичний вплив з урахуванням оцінки прогностичних факторів її ефективності.

Залежно від методу преіндукції пологів усі пацієнтки, що мали «незрілу» шийку матки (75 вагітних), були розподілені на дві клінічні групи. У I клінічній групі було 35 (30,4%) вагітних, яким проводили підготовку до пологів препаратом ПГЕ<sub>2</sub> (традиційна преіндукція). У II клінічній групі — 40 (34,8%) вагітних, яким на тлі проведеної підготовки до пологів препаратом простагландину ПГЕ<sub>2</sub>, призначали препарати L-аргініну аспартат по 1 г (5

мл) перорально 6 разів на добу; у якості донатора сульфгідрильних груп застосовували L-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин по 1 таблетці 3 рази на добу (комплексна преіндукція). Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних жінок зі «зрілою» шийкою матки.

Розподіл обстежених вагітних за клінічними групами залежно від методу преіндукції пологів надано в таблиці 2.2.2

Таблиця 2.2.2

## Розподіл обстежених жінок за клінічними групами

№	Клінічна група	Кількість вагітних	%
I	Першовагітні, з «незрілою» шийкою матки, яким проводилася традиційна преіндукція	35	30,4
II	Першовагітні з «незрілою» шийкою матки, яким проводилася комплексна преіндукція	40	34,8
III	Першовагітні зі «зрілою» шийкою матки (контрольна група)	40	34,8
Загальна кількість		115	100

Порівняльні результати лікування надано в наступних розділах.

**РОЗДІЛ 3**  
**РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ**  
**ВАГІТНИХ ЗІ «ЗРІЛОЮ» ШИЙКОЮ МАТКИ**

Для вирішення поставлених у роботі завдань нами обстежено 40 (34,8%) першовагітних у терміні гестації 38-40 тижнів зі «зрілою» шийкою матки (контрольна група).

Середній вік обстежених цієї групи становив  $25,2 \pm 2,7$  років.

Розподіл пацієнток за віком надано в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Вікова характеристика вагітних контрольної групи

Вік обстежених	Контрольна група (n=40)	
	абс.	%
до 20 років	8	20,0
21-25 років	16	40,0
26-30 років	8	20,0
31-35 років	5	12,5
36 років і старше	3	7,5
Усього	40	100,0

Таким чином, більшість вагітних 16 (40,0%) були у віці 21-25 років, 8 (20,0%) – у віці до 20 років, 8 (20,0%) — у віці 26-30 років і 8 (20,0%) — у віці старше 30 років.

Серед вагітних контрольної групи переважали жінки робочих спеціальностей — 14 (35,0%), студентки — 10 (25,0 %) (табл. 2.2).

Менструації у вагітних контрольної групи (табл. 2.3) розпочалися у віці 12-14 років — у 31 (77,5%) хворих, у 7 (17,5%) — старше 15 років і у 2 (5,0%) — 11 років і раніше. Причому в 32 (80,0%) пацієнток контрольної групи

менструальний цикл встановився відразу, у 8 (20,0%) — у період від 6 до 12 місяців. Порушення менструальної функції за типом дисменореї мали 3 (7,5%) жінок.

Статеве життя у віці до 18 років розпочали 8 (20,0%) жінок, у віці 19-23 роки — 32 (80,0%) обстежених. Усі жінки перебували в шлюбі. Матеріально-побутові умови у всіх жінок були задовільні, що ж до шкідливих звичок — 6 (15,0%) вказали на куріння, жодна з обстежених не зловживала спиртними напоями.

Виходячи зі структури гінекологічної патології, у контрольній групі (табл. 2.4) у 9 (22,5%) жінок виявлена фонова патологія шийки матки, яка в 5 (29,5%) пролікована із застосуванням різних видів енергії (радіохвильова терапія, кріокоагуляція). Хронічні запальні захворювання геніталій відзначалися в 3 (7,5%) пацієнток, порушення оваріально-менструального циклу в 3 (7,5%), у 2 (5,0%) — доброякісні кісти яєчників. Таким чином, можна зробити висновок про низьку частоту гінекологічної патології у вагітних контрольної групи. Не можна виключити, що ця обставина може бути однією з умов фізіологічного перебігу вагітності та пологів.

Звертає увагу також низька питома вага екстрагенітальної патології (табл. 2.5). Так, у вагітних в анамнезі дитячі інфекційні захворювання відзначалися в 16 (40,0%), у 13 (32,5%) — захворювання органів дихання, вегето-судинна дистонія — у 2 (5,0%), захворювання сечової системи — у 4 (10,0%), захворювання опорно-рухового апарату у 2 (5,0%), у 3 (7,5%) — патологія шлунково-кишкового тракту, в 1 (2,5%) — порушення функції щитоподібної залози зі зниженою її функцією. Соматично здоровими були 17 (42,5%) жінок. Отримані дані ще раз підтверджують факт, що фізіологічна вагітність і пологи пов'язані, як правило, з відсутністю екстрагенітальних захворювань.

При об'єктивному дослідженні 35 (87,5%) вагітних мали нормостенічний тип статури (ІМТ становив 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), у 5 (12,5%) — було ожиріння легкого ступеня (ІМТ склав 31,9±2,2 кг/м<sup>2</sup>).

Оцінюючи характер перебігу цієї вагітності (табл. 2.6) виявлено, що в 30 (75,0%) жінок вагітність перебігала без ускладнень, у 3 (7,5%) із загрозою переривання вагітності в I триместрі, в 1 (2,5%) — у II триместрі, ознаки плацентарної недостатності виявлені в 4 (10,0%) вагітних, анемія вагітних — 1 (2,5%).

Перебіг пологів у 38 (95,0%) вагітних контрольної групи був фізіологічним, з яких 9 (23,7%) вагітним проведені програмовані пологи. У 4 (10,0%) відбувся передчасний розрив плодових оболонок. Тривалість безводного проміжку становила  $5,0 \pm 1,2$  години. Вторинна слабкість пологової діяльності зустрічалася в 1 (2,5%) породіллі, дискоординація пологової діяльності — у 3 (7,5%) породіль, розриви шийки матки відзначені в 1 (2,5%) породіллі, ручне обстеження порожнини матки, у зв'язку з дефектом плацентарної тканини, виконано 2 (5,0%) породіллям. 2 (5,0%) пацієнткам виконано кесарів розтин у зв'язку з гострою гіпоксією плода. Середня тривалість пологів становила  $6,3 \pm 0,84$  години, маса плодів становила  $3498 \pm 317,5$  м Середня оцінка плода за шкалою Апгар —  $7,8 \pm 0,4$ . Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар склала 8-9 балів у 31 (77,5%), масо-ростовий показник у межах норми. Без перинатальної патології було 26 (65,0%) новонароджених, у 4 (10,0%) – діагностована перинатальна патологія.

Клінічні та біохімічні аналізи крові та сечі не виявили суттєвих відхилень від норми.

У всіх обстежуваних вагітних контрольної групи показники ультразвукової фетометрії та плацентометрії відповідали терміну вагітності (табл. 3.2). Кількість навколоплідних вод протягом усієї вагітності була фізіологічною. При кардіотокографічному дослідженні показники відповідали нормативним.

## Фетометричні показники контрольної групи

Фетометричні індекси (мм)	Показники
БПР	85,7±8,6
ДС	66,9±6,7
ОГ	310,3±31,2
ОЖ	293,7±30,0
ДС/ОЖ	22,7±2,4
ОГ/ОЖ	1,09±0,3

Нами проведено вивчення динаміки зміни матково-плодової гемодинаміки у вагітних контрольної групи.

На підставі оцінки кривих швидкостей кровотоку (КШК) в артеріальних судинах фетоплацентарної системи були визначені середні величини значень пульсаційного індексу (ПІ), індексу резистентності (ІР) і систоло-діастолічного відношення (СДВ) перед пологами (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

## Дані доплерометричного обстеження вагітних контрольної групи

Доплерометричні індекси		Показник
1	2	3
Маткові артерії	СДВ	1,81±0,15
	ІР	0,44±0,05
	ПІ	0,57±0,06
Артерія пуповини	СДВ	2,32±0,2
	ІР	0,57±0,06
	ПІ	0,83±0,07
Середня мозкова артерія	СДВ	5,8±0,46
	ІР	0,72±0,07
	ПІ	1,66±0,18



Продовження таблиці 3.3

1	2	3
Спіральні артерії	СДВ	1,53±0,17
	ІР	0,65±0,06
	ПІ	0,35±0,04
Аорта плода	СДІ	6,5±0,07
	ІР	0,81±0,07
	ПІ	1,93±0,02

Визначення гемодинамічних параметрів шийки матки проводилося з використанням доплерометрії при трансабдомінальному дослідженні, при цьому вимірювалися показники кровотоку в загальній матковій артерії, її висхідній і низхідних гілках; при трансвагінальному дослідженні — у низхідній гілці маткової артерії на рівні перешийка. Під час дослідження реєструвалися індекс резистентності (ІР) і систоло-діастолічне відношення (СДВ).

Показники гемодинаміки в загальній матковій артерії, її висхідній і низхідних гілках у вагітних контрольної групи надано в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Дані доплерометричного дослідження гемодинамічних параметрів шийки матки у вагітних контрольної групи

Доплерометричні індекси		Показник
Маткова артерія	ІР	0,39±0,05
	СДВ	1,70±0,04
Низхідна гілка маткової артерії	ІР	0,37±0,05
	СДВ	1,59±0,05
Висхідна гілка маткової артерії	ІР	0,40±0,02
	СДВ	1,69±0,03
Артерії строми шийки матки	ІР	0,48±0,01
	СДВ	2,41±0,04
Вени строми шийки матки	Vmean	3,52±0,38

При аналізі отриманих у ході досліджень показників артеріального кровопостачання шийки матки у вагітних контрольної групи виявлено величини швидкостей артеріального кровотоку, які є контрольними для порівняння з аналогічними в основній групі обстежуваних вагітних.

У зв'язку з тим, що загальноприйняте клінічне визначення зрілості шийки матки є суб'єктивним, для об'єктивізації параметрів оцінки стану шийки матки ми застосували ехографічне дослідження. При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні вимірювали довжину шийки матки, оцінювали стан цервікального каналу, форму та ширину внутрішнього вічка.

Як показали проведені ехографічні дослідження, довжина шийки матки в обстежених вагітних контрольної клінічної групи варіювала від 9 до 39,3 мм, у середньому становила  $24,2 \pm 3,4$  мм.

При наявності відкритого цервікального каналу, за даними ехографічного дослідження, його ширина складала від 4 до 13 мм.

Внутрішнє вічко шийки матки було відкрите в 34 (85,0%) обстежених пацієнток. При цьому форма внутрішнього вічка була розцінена як V-образна більш ніж у половини жінок 18 (45,0%). Решта пацієнток мали U-образне внутрішнє вічко.

При бактеріоскопічному дослідженні виявлений II ступінь чистоти піхви у всіх вагітних контрольної групи. При бактеріологічному дослідженні виділень патогенної мікрофлори не знайдено.

У фізіологічному акушерстві процес «дозрівання» шийки матки, зміна її структури є однією з клінічних ознак готовності організму жінки до завершення гестаційного процесу. Структурним компонентом шийки матки є сполучна тканина, на яку припадає 85-90% усього об'єму. Сполучна тканина шийки матки представлена еластиновими, колагеновими волокнами та міжклітинною речовиною (глікозаміноглікани — 80-90%). Перетворення відбуваються також і в м'язовій тканині, основним показником метаболізму якої є креатинін.

Оскільки пологовому процесу властиво ремодулювання шийки матки, ми вивчили маркери метаболічних процесів сполучної тканини - гідроксипролін вільний, зв'язаний, загальний, загальні ГАГ. Уміст гідроксипроліну в добовій сечі дозволяє оцінити стан метаболізму колагену. Вільний гідроксипролін з'являється в результаті деградації колагену. За ним оцінюється інтенсивність руйнування колагену. Зв'язаний гідроксипролін, навпаки, бере участь в утворенні «молодого» колагену та відображає інтенсивність його синтезу. Кислі ГАГ, будучи структурними компонентами міжклітинного матриксу, беруть участь у підтримці форми тканин й органів, взаємодії клітин, тому визначення фракції ГАГ може свідчити про деструктивні зміни сполучної тканини. Таким чином, обрані компоненти відображають метаболізм сполучної тканини [42,188].

Дані за вмістом вільного, зв'язаного та загального гідроксипроліну в добовій сечі в обстежених вагітних контрольної групи надано в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Уміст маркерів метаболічних процесів у добовій сечі вагітних контрольної групи

Маркери	Показники	
	Фізіологічні вікові показники	Контрольна група (n=40)
Вільний гідроксипролін, мг/доб.	18,4±1,9	111,3±11,5*
Зв'язаний гідроксипролін, мг/доб.	50,2±5,9	52,2±10,4
Гідроксипролін, мг/доб.	66,1±6,5	199,0±20,3*
Загальні ГАГ, мкмоль/л	47,6±5,11	96,7±9,2*

Примітка: \* —  $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей між показниками контрольної групи та фізіологічними віковими показниками.

Проведене дослідження показало, що у вагітних контрольної групи метаболічна активність сполучної тканини була вищою за фізіологічні вікові показники, що знаходило відображення у викиді гідроксипроліну (таблиця 3.5). Однак, метаболічна активність, яка визначалася за виділенням фракцій

гідроксипроліну, була різна. Екскреція вільного гідроксипроліну була високою, це свідчить про деструкцію зв'язаного – на рівні базальних значень, що свідчить про процес завершення утворення «молодого» колагену. Тобто перед пологами при «зрілій» шийці матки відбувається завершення всіх біохімічних процесів, припинення інтенсивності синтезу колагену і його деградації. Також у вагітних контрольної групи відзначалося підвищення добової екскреції із сечею загальних ГАГ у 2,0 рази. Підвищення екскреції ГАГ у добовій сечі свідчить про підвищення катаболізму міжклітинної речовини сполучної тканини.

Таким чином, у вагітних контрольної групи спостерігається підвищення екскреції гідроксипроліну, загальних ГАГ, що можна розглядати як морфологічну та функціональну перебудову шийки матки при її «зрілості». Вивчені показники стали контрольними для порівняння з аналогічними в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки.

Наступним етапом було визначення ферментів, необхідних для ремоделювання міжклітинного матриксу при підготовці шийки матки. Деградація колагену I, III і IV типів і міжклітинного матриксу відбувається під дією специфічних колагеназ — металопротеїназ (ММП-1, ММП-9). Експериментальне вивчення ролі матриксних металопротеїназ підтвердило їх участь у процесах проліферації та апоптозу в клітинних культурах, так, наприклад, ММП-9, зв'язуючись із желатином, гідролізує колаген та еластин базальних мембран, що призводить до дестабілізації структури протеогліканів і зміні механічних властивостей шийки матки [40,117,188,221].

ММП-1 (колагеназа I, інтерстиціальна колагеназа) синтезується макрофагами, фібробластами, кератиноцитами, хондроцитами, остеобластами та ендотеліальними клітинами. Синтез ММП-1 стимулюється різними агентами, такими як цитокіни, фактор некрозу пухлини – альфа (ФНП- $\alpha$ ), епідермальний фактор росту, а також хімічними сполуками, наприклад, цАМФ та ефірами форболу. Інгібування ММП-1 відбувається за

допомогою тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП-1 і ТІМП-2), а також  $\alpha$ 2-макроглобуліном. ММП-1 бере участь у деградації колагену, а отже, у процесі ремоделювання позаклітинного матриксу. S.W.Walsh і співавт. (2018) [228]. визначили функцію ММП-1, яка бере участь у регуляції регресії судин у тривимірних компонентах позаклітинного матриксу. Здатність різних серинових протеаз ініціювати активацію ММП призводить до протеолізу колагену, позаклітинного матриксу та регресії тканини [243].

У ході роботи досліджені рівні вмісту ММП-1, ММП-9 в сироватці крові, результати були стандартизовані за рівнем протеїнемії на час взяття проб. У контрольній групі концентрація ММП-9 становила  $113,4 \pm 12,1$  нг/мл, концентрація ММП-1 —  $10,8 \pm 1,7$  нг/мл. Існує певний баланс між ММП та їх природними інгібіторами ТІМП. Тільки синергічна дія ММП і ТІМП забезпечує деградацію позаклітинного матриксу. ТІМП-1 являє собою білок масою 28,5 кДа, який визначається в багатьох тканинах, інгібує колагеназу-1, впливає на ММП-1, ММП-9. Концентрація ТІМП-1 в контрольній групі становила  $9,0 \pm 1,1$  нг/мл. Дані про рівні вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 у вагітних контрольної групи надано в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Рівні вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 у вагітних контрольної групи

Показник, нг/мл	Контрольна група (n=40)
ММП-1	$10,8 \pm 1,7$
ММП-9	$113,4 \pm 12,1$
ТІМП-1	$9,0 \pm 1,1$
ММП-9/ТІМП-1	$12,6 \pm 1,3$

Індекс співвідношення ММП-9/ТІМП-1 становив  $12,6 \pm 1,3$ , що свідчить про переважання протеолітичної активності металопротеїназ щодо білків позаклітинного матриксу.

Механізми, що містяться в основі «дозрівання» шийки матки, повністю не вивчені. На цей час доведено, що цитокіни, які продукують безпосередньо

в тканинах шийки матки, відіграють важливу роль у регуляції процесу підготовки організму до пологів [58]. За мірою готовності організму вагітних жінок до пологів починаються процеси міграції та інвазії макрофагів, тучних клітин і поліморфноядерних лейкоцитів у ділянку шийки матки. [14,115,234]. Цитокіни, що ними виділені, сприяють деградації колагену та зменшення щільності шийки матки.

Дані вивчення цитокінового статусу, надані в таблиці 3.7, відповідали фізіологічним віковим показниками.

Таблиця 3.7

Уміст цитокінів у сироватці крові вагітних контрольної групи

Показник, пг/мл	Контрольна група (n=40)
ІЛ-1 $\beta$	197,4 $\pm$ 15,5
ІЛ-6	79,8 $\pm$ 4,13
ІЛ-8	97,6 $\pm$ 7,1
ФНП- $\alpha$	2,8 $\pm$ 0,13
ТФР $\beta$	114,0 $\pm$ 7,1

Вивчені показники стали контрольними для порівняння з аналогічними в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки.

В останні роки увагу вчених привернув «гормон пологів» — релаксин. Як відомо, він пригнічує маткові скорочення, бере участь у підготовці шийки матки до пологів [184,185]. Незважаючи на дослідження, до цього часу відсутні дані про місце та роль релаксину в преіндукції пологів, недостатньо вивчені механізми регуляторної дії гормону, узаємовідношення між окремими молекулярними регуляторами, що викликають «дозрівання» шийки матки.

Концентрація релаксину в сироватці крові обстежених вагітних контрольної групи становила 361,8 $\pm$ 38,4 пг/мл. Розглядаючи можливі шляхи впливу релаксину на «дозрівання» шийки матки, необхідно враховувати той факт, що він є активатором матриксних металопротеаз і глікозаміногліканів,

які порушують структуру колагену та еластину в шийці матки, у результаті цього відбувається її розм'якшення, згладжування та відкриття. Крім того, релаксин відноситься до вазоактивних біорегуляторів і може змінювати активність трансформуючого фактора росту (поліпептиду, який бере участь в ініціації апоптозу клітин).

Релаксин, будучи пептидним гормоном інсулінового сімейства, складається з амінокислот. До амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину, відносяться: аланін, аспарагінова, цистеїнова та глутамінова кислоти, гліцин, гістидин, тирозин, валін. Амінокислоти за силою своєї хімічної будови (наявність карбокси- і аміногруп тощо), беруть участь у регуляції багатьох ферментативних реакцій і визначають біосинтез білка. Метаболізм і реалізація біологічних функцій амінокислот у різних органах і тканинах мають свою специфіку, що забезпечується за рахунок контрольованого перерозподілу цих з'єднань між клітинами та позаклітинним середовищем [50]. Однак кількість досліджень, присвячених вмісту амінокислот у крові жінок при вагітності, особливо перед пологами, незначна, а питання про інформативність змін рівня окремих амінокислот в організмі, їх значимість у регуляції фізіологічної готовності організму до пологів, діагностика, а також метаболічна корекція амінокислотного дисбалансу залишається практично невирішеною.

Дані вмісту амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину в сироватці крові вагітних контрольної групи надано в таблиці 3.8.

Уміст амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину у сироватці крові вагітних контрольної групи

Амінокислота, мг/л	Контрольна група (n=40)
Аспарагінова кислота	19,2±1,7
Глутамінова кислота	68,7±7,8
Гліцин	12,3±1,3
Аланін	25,9±2,7
Валін	22,4±3,9
Тирозин	12,3±1,2
Гістидин	26,4±2,4
Цистеїн	2,5±1,3

Отримані показники стали контрольними для порівняння з аналогічними в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки.

Таким чином, у результаті обстеження вагітних контрольної групи зі «зрілою» шийкою матки були отримані контрольні параметри гемодинаміки матково-плацентарно, плодового кровообігу, імунологічні, біохімічні показники, які дозволили в подальшому використовувати їх як нормативні. Детальний аналіз отриманих даних дозволив нам підтвердити внесок релаксину в механізми «дозрівання» шийки матки. Релаксин створює патофізіологічну основу для «дозрівання» шийки матки шляхом регуляції послідовних процесів деградації та ремоделювання колагену, викликаючи стимуляцію ММП, глікозаміногліканів, трансформуючого фактора росту.



## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ З «НЕЗРІЛОЮ» ШИЙКОЮ МАТКИ

Незважаючи на те, що вивчення процесу «дозрівання» шийки матки має вікову історію, абсолютного наукового розуміння цієї проблеми не досягнуто, і по цей час механізми адаптивної трансформації шийки матки перед пологами знаходяться в процесі наукових досліджень.

Під нашим спостереженням перебувало 75 (65,2%) першовагітних у терміни гестації 38-40 тижнів з «незрілою» шийкою матки (основна група), вік яких коливався від 19 до 36 років. Середній вік склав  $28,8 \pm 2,9$  років.

Розподіл вагітних з «незрілою» шийкою матки за віком надано в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених вагітних з «незрілою» шийкою матки за віком

Вік обстежених	Основна група (n=75)	
	абс.	%
до 20 років	11	14,7
21-25 років	13	17,3
26-30 років	12	16,0
31-35 років	28	37,3
36 років і старше	11	14,7
Загальна кількість	75	100,0

Аналіз вікового складу жінок основної групи показав, що найбільша кількість вагітних (52,0%) з «незрілою» шийкою матки була у віці 31-35 років і старше, тобто в пізній репродуктивний вік. У той же час звертає увагу значний відсоток (14,7%) вагітних у віці до 20 років. Зазначені факти,

імовірно, свідчать про недостатню адаптацію організму вагітної до пологів і можуть бути факторами ризику щодо «дозрівання» шийки матки.

За соціальним складом вагітні з «незрілою» шийкою матки розподілялися таким чином (табл. 2.2): домогосподарки — 24 (32,0%), службовці — 11 (14,7%), студентки — 28 (37,3%), робочі — 12 (16,0%). Серед вагітних з «незрілою» шийкою матки 52,0% становили жінки, зайняті розумовою працею (службовці, студентки), що значно перевищує кількість жінок, зайнятих фізичною працею (16,0%). У той же час (32,0%) вагітних з «незрілою» шийкою матки були домогосподарками, що є додатковим підтвердженням того, що готовність організму до пологів багато в чому залежить від екзогенних факторів, зокрема й від соціальної активності.

Матеріально-побутові умови у всіх обстежених були задовільними, виробничих шкідливостей, шкідливих звичок виявлено не було.

З анамнезу обстежених було виявлено, що в 41 (54,7%) пацієнток менструації розпочалися у віці 12-14 років (табл. 2.3). Появу менструацій у 10-11 років було виявлено у 8 (10,7%) вагітних, у 26 (34,7%) вагітних зазначено пізнє менархе. У 48 (64,0%) вагітних менструації встановилися відразу, мали фізіологічний характер, у 19 (25,3%) становленню регулярного менструального циклу передували 1-2 роки, протягом яких спостерігалася опсо- або гіперполіменорея, що може свідчити про функціональну неповноцінність ланок нейроендокринної системи. Крім того, порушений менструальний цикл за типом дисменореї, гіпоменструального синдрому спостерігався у 23 (30,7%) вагітних протягом усього репродуктивного періоду. Серед обстежених вагітних до 18 років почали статеве життя 23 (30,7%), решта 52 (69,3%) з 19 до 23 років.

У результаті аналізу гінекологічного анамнезу було виявлено (табл. 2.4), що вагітні основної групи хворіли на різну гінекологічну патологію. Так, 31 (41,3%) вагітних -- з ектопією шийки матки, з них 20 (26,7%) раніше лікувалися шляхом кріо- та радіохвильової коагуляції. 23 (30,7%) хворіли на хронічні запальні захворювання геніталій, 11 (14,7%) страждали

аномальними матковими кровотечами, зокрема ювенільними, у 7 (9,3%) виявлено первинне безпліддя, 6 (8,0%) пацієток отримували консервативне лікування з приводу доброякісних кіст яєчників. Гінекологічно здорових було 15 (20,0%).

Таким чином, «незріла» шийка матки достовірно частіше має місце в жінок з обтяженим гінекологічним анамнезом, у якому ключову роль можуть відігравати такі фактори, як порушення оваріально-менструальної функції, хронічні запальні захворювання органів малого таза.

З анамнезу (табл. 2.5) було виявлено, що на захворювання органів дихання та ГРВІ хворіли 30 (40,0%) пацієток, дитячі інфекційні захворювання (кір, коклюш, скарлатина, вітряна віспа, паротит) перенесли 35 (46,7%) пацієток, захворювання серцево-судинної системи (нейроциркуляторна дистонія) відзначалися у 22 (29,3%), захворювання шлунково-кишкового тракту — у 16 (21,3%), захворювання сечової системи — 18 (24,0%), захворювання щитовидної залози — у 21 (28,0%), ожиріння — 8 (10,7%), варикозна хвороба — у 4 (5,3%), патологія опорно-рухового апарату — у 3 (4,0%). Соматично здоровими були 19 (25,3%) пацієток.

Таким чином, наявні вегетативна дисфункція, тиреоїдна патологія в анамнезі можуть порушувати процес підготовки організму до пологів.

При об'єктивному дослідженні 52 (69,3%) жінки мали нормостенічний тип статури, 23 (30,7%) — гіперстенічний. ІМТ у 52 (69,3%) становив  $21,8 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup>, у 15 (20,0%) — була надлишкова маса тіла ( $27,5 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>), у 8 (10,7%) ІМТ становив  $31,9 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>, що відповідало легкому ступеню ожиріння.

Перебіг теперішньої вагітності був без ускладнень в 11 (14,7%) вагітних, у решти — 64 (85,3%) з ускладненнями (табл. 2.6). Ранній гестоз відзначений у 19 (25,3%) вагітних, загроза переривання в I триместрі у 16 (21,3%), у II триместрі — у 9 (12,0%), анемія — у 13 (17,3%), СЗРП — у 2 (2,7%) пацієток, у 5 (6,7%) — ознаки плацентарної недостатності. Таким чином, більшість обстежених вагітних основної групи мали різні акушерські

ускладнення при вагітності, причому цих пацієнок істотно більше (85,3%), ніж у контрольній групі (25,0%).

Велика частота загрози переривання вагітності, кількість ранніх гестозів, анемій, надлишкова маса тіла в основній групі як прояв дисфункції центральної регуляторної ланки в організмі жінки. може негативно позначитися на процесах підготовки організму до пологів, а також розцінюватися як фактори ризику в оцінці готовності організму до пологів.

Для оцінки функціонального стану плода проведено кардіотокографічне та доплерометричне дослідження.

При кардіотокографічному дослідженні показники відповідали нормативним.

Вивчення стану матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку, показники КШК, ПІ, ІР, СДВ відповідали нормативним.

Показники гемодинаміки в загальній матковій артерії, її висхідній і низхідних гілках в обстежених вагітних надано в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Дані доплерометричного дослідження гемодинамічних параметрів шийки матки у вагітних основної та контрольної груп

Групи	Маточна артерія	
	ІР	СДВ
1	2	3
Контрольна група (n=40)	0,39±0,05	1,70±0,04
Основна група (n=75)	0,46±0,06*	1,76±0,04*
Низхідна гілка маткової артерії		
Контрольна група (n=40)	0,37±0,05	1,59±0,05
Основна група (n=75)	0,48±0,06*	1,92±0,05*
Висхідна гілка маткової артерії		
Контрольна група (n=40)	0,40±0,02	1,69±0,03

1	2	3
Основна група (n=75)	0,52±0,05*	1,79±0,05*
Артерії строми шийки матки		
Контрольна група (n=40)	0,48±0,01	2,41±0,04
Основна група (n=75)	0,67±0,12*	2,82±0,10*
Вени строми шийки матки		
Контрольна група (n=40)	Vmean 3,52±0,38	
Основна група (n=75)	Vmean 3,92±0,22*	

Примітка: \* —  $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей між показниками контрольної та основної групи.

Проведений аналіз доплерограм у маткових артеріях показав, що значення IP в основній групі були достовірно вище та складали  $0,46 \pm 0,06$ ;  $0,48 \pm 0,06$  і  $0,52 \pm 0,05$  відповідно, порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що в контрольній групі IP низхідної гілки маткової артерії був нижче, ніж у її висхідній гілці. Систолічна та діастолічна швидкість кровотоку в маткових артеріях в основній групі була значно вище, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження показали, що в пацієток основної групи індекси периферичного опору (IP, СДВ), що характеризують перфузію шийки матки, були вище, ніж у пацієток контрольної групи. Низькі значення індексу резистентності та систоло-діастолічного відношення в основній групі свідчать про порушення процесів «дозрівання» шийки матки, відсутність перебудови гемодинаміки шийки матки, спрямованої на посилення її кровопостачання та кровонаповнення на відміну від вагітних контрольної групи.

Довжина шийки матки, за даними трансвагінальної ехографії, варіювала від 35,4 мм до 39 мм, у середньому складаючи  $37,2 \pm 2,4$  мм. У більшості спостережень у 53 (70,7%) цервікальний канал, за даними ехографічного дослідження, був зімкнутий. При наявності відкритого цервікального каналу ширина внутрішнього вічка складала від 1 до 11 мм. Форма закритого внутрішнього вічка описана як Т-подібна.

Таким чином, застосування трансвагінального дослідження для визначення стану шийки матки дозволило виявити низку критеріїв, що мають прогностичне значення відносно ефективності преіндукції пологів.

Залежно від ступеня чистоти піхви обстежені вагітні основної групи розподілялися таким чином: II ступінь чистоти — 24 (32,0%), III ступінь чистоти — 51 (68,0%).

Великий науковий і практичний інтерес представляє дослідження особливостей метаболізму сполучної тканини при різному ступеню готовності шийки матки до пологів. Добре відомий той факт, що спроба індукції пологової діяльності при біохімічній неготовності до пологів небезпечна щодо розвитку акушерських ускладнень. Нами проведено порівняльний аналіз характеру змін метаболізму з боку сполучної тканини при «зрілій» і «незрілій» шийки матки.

Дані за вмістом вільного, зв'язаного та загального гідроксипроліну в добовій сечі в обстежених вагітних основної групи надано в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Уміст маркерів метаболічних процесів у добовій сечі вагітних

Маркери	Групи обстежених	
	Контрольна група (n=40)	Основна група (n=75)
Вільний гідроксипролін, мг/доб.	$111,3 \pm 11,5$	$20,3 \pm 2,1^*$
Зв'язаний гідроксипролін, мг/доб.	$52,2 \pm 10,4$	$51,3 \pm 7,8$
Гідроксипролін, мг/доб.	$199,0 \pm 20,3$	$74,2 \pm 8,0^*$
Загальні ГАГ, мкмоль/л	$96,7 \pm 9,2$	$52,6 \pm 3,4^*$

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — статистична значимість відмінностей між показниками контрольної та основної групи.

При вивченні рівнів метаболітів сполучної тканини у вагітних основної групи виявлено зниження метаболічної активності сполучної тканини, що знаходило відображення в зниженні рівнів загального та вільного гідроксипроліну, загальних ГАГ у добовій сечі.

Таким чином, при вивченні показників метаболізму сполучної тканини у вагітних з «незрілою» шийкою матки відзначені істотні зміни інтенсивності показників метаболізму в бік зниження рівнів вільного та загального гідроксипроліну порівняно з групою вагітних зі «зрілою» шийкою матки. Низькі показники загальних глікозаміногліканів свідчать про підвищений біосинтез макромолекул матриксу сполучної тканини та про зниження їх вивільнення у відповідних структурних одиницях тканини шийки матки. Отримані показники свідчать про низьку метаболічну активність сполучної тканини шийки матки, що характерна для «незрілої» шийки матки.

Причиною «незрілості» шийки матки може бути недостатня кількість протеолітичних ферментів (ММП), які розщеплюють компоненти позаклітинного матриксу.

Аналіз умісту ММП в сироватці крові у обстежених вагітних основної групи показав достовірно низьку активність ММП-1 і ММП-9 порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ) (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Рівні вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 у вагітних обстежених груп

Показник, нг/мл	Групи обстежених	
	Контрольна група (n=40)	Основна група (n=75)
ММП-1	10,8±1,7	6,8±0,8*
ММП-9	113,4±12,1	92,7±9,3*
ТІМП-1	9,0±1,1	13,5±1,5*

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — статистична значимість відмінностей між показниками контрольної та основної групи.

Представлені дані показують, що в групі жінок зі «зрілою» шийкою матки рівень матриксних металопротеїназ ММП-9 і ММП-1 був максимальним і в середньому в 1,2-1,6 раза перевищував аналогічний показник у групі вагітних з «незрілою» шийкою матки.

Виявлене зниження активності ММП-1 і ММП-9 в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки свідчить про пригнічення процесів деградації позаклітинного матриксу та руйнування колагену. Динаміка концентрації ТІМП-1 характеризувалася іншою спрямованістю. У вагітних контрольної групи рівень ТІМП-1 був нижче ніж у вагітних основної групи ( $p < 0,05$ ).

Для оцінки співвідношення про- та антипротеолітичної активності в процесі «дозрівання» шийки матки нами обчислений індекс, що характеризує співвідношення ММП-9/ТІМП-1 (таблиця 4.5). У результаті обчислення встановлено, що у вагітних контрольної групи значення індексу співвідношення становило  $12,6 \pm 1,3$ , що було в 1,8 раза вище значення індексу в основній групі та свідчило про переважання у вагітних зі «зрілою» шийкою матки протеолітичної активності над антипротеолітичною.

Таблиця 4.5.

Характеристика співвідношення ММП-9 / ТІМП-1 у вагітних жінок з різним ступенем готовності організму до пологів

Групи обстежених	ММП-9/ТІМП-1
Контрольна група (n=40)	$12,6 \pm 1,3$
Основна група (n=75)	$6,8 \pm 0,9^*$

У процесі «дозрівання» шийки матки баланс між протеолітичною активністю ММП і їх тканинними інгібіторами ТІМП характеризувався посиленням протеолітичної активності металопротеїназ.

Щодо сучасних досліджень, успішна підготовка організму жінки до пологів підтримується імунною системою [58,191,192,234,243].

Підвищення активності цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  навпаки беруть участь на початку пологової діяльності [70,84,89,114,174]. ІЛ-8,



будучи хемоаттрактантом і активатором нейтрофілів, сприяє вивільненню низки ферментів: еластази, колагенази, мієлопероксидази, приводячи до структурних змін у шийці матки, тим самим прискорюючи процеси «дозрівання» шийки матки та індукції пологів [153,155,169].

ФНП- $\alpha$  сприяє вивільненню арахідонової кислоти і, як наслідок, продукції міометрієм простагландинів, а також підвищує виробку матриксних металопротеїназ, що призводить до підготовки шийки матки до пологів [103,108,115].

Оцінюючи характер продукції основних цитокінів, які беруть участь у підготовці організму до пологів, виявлено, що динаміка показників клітинних біорегуляторів відрізнялася від такої в жінок контрольної групи (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Уміст цитокінів у сироватці крові вагітних основної та контрольної груп

Показник, пг/мл	Групи обстежених	
	Контрольна група (n=40)	Основна група (n=75)
ІЛ-1 $\beta$	197,4 $\pm$ 15,5	62,9 $\pm$ 4,4*
ІЛ-6	79,8 $\pm$ 4,13	20,5 $\pm$ 1,8*
ІЛ-8	97,6 $\pm$ 7,1	72,6 $\pm$ 2,1*
ФНП- $\alpha$	2,8 $\pm$ 0,13	0,8 $\pm$ 0,11*
ТФР- $\beta$	114,0 $\pm$ 7,1	324,5 $\pm$ 26,3*

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — статистична значимість відмінностей між показниками контрольної та основної групи.

Так, в основній групі концентрація ІЛ-6 була в 3,9 раза нижче за показники контрольної групи. Рівень ІЛ-1 $\beta$  у 3,1 раз був нижче, ніж у контрольній групі. Уміст ФНП- $\alpha$  також був достовірно зниженим у 3,5 раза порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Оскільки ФНП- $\alpha$  є одним з цитокінів опосередковано контролюючий відкриття кальцієвих каналів у клітинах, зниження його кількості змінює фізіологічне співвідношення

позаклітинного та внутрішньоклітинного кальцію [126,194], тим самим приводячи до відсутності готовності шийки матки до пологів. Крім того, ураховуючи індукуючий вплив ІЛ-1 $\beta$  на активність NO-синтетази (основного ферменту біосинтезу оксиду азоту), можна вважати, що достовірне зниження ІЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ) при «незрілій» шийці матки сприяє зменшенню активності ферменту. Уміст ІЛ-8 в основній групі був достовірно нижче в 1,3 раза, ніж у групі жінок зі «зрілою» шийкою матки ( $p < 0,05$ ). Особливістю вмісту ТФР- $\beta$  у сироватці крові вагітних основної групи було достовірне підвищення його концентрації, порівняно з аналогічними параметрами в контрольній групі, тобто в процесі «дозрівання» шийки матки відзначається прогресивне зниження сироваткового рівня ТФР- $\beta$ . Концентрація цього цитокіну була максимальна в сироватці крові жінок з «незрілою» шийкою матки, досягаючи мінімальних значень при повністю «зрілій» шийки матки. Підвищення концентрації ТФР- $\beta$ , що чинить протилежну (інгібуючу) дію на NO-синтетазу, підсилює ефект ІЛ-1 $\beta$ , а також сприяє зниженню продукції оксиду азоту. Відомо також, що ТФР- $\beta$  індукуює активність ферменту аргінази [13,201,202]. Отже, підвищення активності цього ферменту призводить до падіння рівня L-аргініну, який є субстратом для NO-синтетазної реакції.

Таким чином, для «дозрівання» шийки матки необхідний певний баланс прозапальних цитокінів. При «незрілій» шийки матки спостерігається зменшення продукції ФНП- $\alpha$  в 3,5 раз, ІЛ-6 в 3,9 раз, ІЛ-8 в 1,3 раза відносно даних контрольної групи. Різноспрямовані зміни вмісту ТФР- $\beta$  і ІЛ-1 $\beta$  — підвищення першого та зниження другого — є однією з причин низької генерації оксиду азоту в результаті зниження активності NO-синтетази під дією цих цитокінів. Крім того, вивчені цитокіни ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 спричиняють активацію макрофагів, приводячи до секреції ММП-1. У подальшому це призводить до деградації та руйнування колагену й інших матриксних білків.

Що ж до концентрації релаксину в сироватці крові обстежених вагітних з «незрілою» шийкою матки (основна група), проведені дослідження

показали низькі значення цього гормону —  $208,9 \pm 27,6$  пг/мл, порівняно з аналогічним показником контрольної групи —  $361,8 \pm 38,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Дані концентрації релаксину в сироватці крові обстежених вагітних надано в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

## Рівень релаксину в периферичній крові обстежених вагітних

Показник, пг/мл	Групи обстежених	
	Контрольна група (n=40)	Основна група (n=75)
Релаксин	$361,8 \pm 38,4$	$208,9 \pm 27,6^*$

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — статистична значимість відмінностей між показниками контрольної та основної групи.

Як зазначено в таблиці 4.7, рівень релаксину в жінок контрольної групи в 1,7 раза перевищував аналогічний показник в основній групі вагітних. Можна припустити, що низький рівень релаксину в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки гальмує процес розкриття шийки матки. Достовірні відмінності вмісту релаксину між групами підтверджують його роль у патогенезі кожного з варіантів готовності шийки матки до пологів, а також дозволяють розцінювати сироватковий релаксин як предиктор біологічної готовності організму до пологів. Імовірно вміст релаксину може служити прогностичним маркером ефективності преіндукції пологів.

Важливу роль у регуляції фізіологічних процесів підготовки організму жінки до пологів відіграють амінокислоти. Аналіз релаксин-вмісних амінокислот у сироватці крові вагітних основної групи показано в таблиці 4.8.

## Уміст амінокислот у сироватці крові обстежуваних вагітних

Амінокислота, мг/л	Групи обстежених	
	Контрольна група (n=40)	Основна група (n=75)
Аспарагінова кислота	19,2±1,7	14,2±1,2*
Глутамінова кислота	68,7±7,8	71,9±6,3*
Гліцин	12,3±1,3	10,2±1,4*
Аланін	25,9±2,7	26,1±2,1
Валін	22,4±3,9	21,9±1,8
Тирозин	12,3±1,2	13,6±1,3*
Гістидин	26,4±2,4	27,5±2,3*
Цистеїн	2,5±1,3	1,4±0,8*

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — статистична значимість відмінностей між показниками контрольної та основної груп.

При аналізі наведених даних можна припустити, що при неготовності організму до пологів формується гіпоаміноацидемія, за рахунок зниження вмісту низки глікогенних амінокислот (аспарагінової, гліцину), підвищений уміст глутамінової кислоти, можливо, вказує на зміну співвідношення двох взаємопов'язаних процесів гліколізу та глюконеогенезу. При цьому звертає увагу збіднення фонду сірковмісної амінокислоти (цистеїн).

Виявлено зменшення вмісту цистеїну в 1,8 раз в основній групі вагітних порівняно з контрольною групою. Ця амінокислота з метаболічними функціями бере участь в антиоксидантних процесах, має мембранопротекторні властивості, а також може посилювати анаболічні процеси.

Уміст гістидину був підвищеним в основній групі (27,5±2,3). Підвищення вмісту гістидину інгібує рН-залежний і рН-незалежний

транспорт низки нейтральних амінокислот. Крім того, збільшення кількості гістидину може супроводжуватися підвищенням продукції гістаміну, який володіє судинозвужувальними властивостями, а отже, погіршує кровотік. У наслідок цього виникає гіпоксія в тканинах.

У пацієток II групи рівень гліцину знижений ( $10,2 \pm 1,4$ ) порівняно з пацієтками I групи ( $12,3 \pm 1,3$ ). Гліцин має нейромедіаторний і імуномодулюючий ефект. Крім того, будучи складовою частиною глутатіону, він може захищати організм від дії вільних радикалів.

Крім того, достовірне підвищення ароматичної амінокислоти — тирозину в основній групі, свідчить про активність енергетичних й обмінних процесів у мембранах клітин.

Аналізуючи вище зазначене, можна вважати, що наслідками амінокислотного дисбалансу є порушення енергетичного обміну, що призводять до метаболічних, структурних та функціональних змін у шийці матки.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що при «незрілій» шийці матки мають місце зміни в продукції біорегуляторів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, а також які є важливою ланкою в загальному ланцюгу молекулярних змін при «дозріванні» шийки матки. Виявлені зміни диктують необхідність застосування в комплексі преіндукції пологів засобів, які впливають на релаксин і будуть підвищувати активність обмінних процесів на регуляторному рівні.

У роботі ми використовували експертну систему, засновану на теорії Байєса для діагностики «зрілості» шийки матки. На першому етапі була створена база даних, до якої входила інформація про вік вагітних, гінекологічний та соматичний анамнез, перебіг вагітності та лабораторні показники. Усі відомості переносилися в базу знань, яка являла собою ймовірності кожної ознаки при «зрілій» і «незрілій» шийці матки. Априорні ймовірності «зрілості» шийки матки прийняті для «зрілої» дорівнюють 0,1, а

для «незрілої» — 0,9. У таблиці 4.9 надано ймовірності ознак при «зрілій» і «незрілій» шийки матки.

Таблиця 4.9

## Статистична значимість прогностичних ознак «зрілості» шийки матки

Імовірність ознак при «зрілій» шийці матки	Ознаки	Імовірність ознак при «незрілій» шийки матки	Абсолютна різниця ймовірностей
0,2	вік > 30 років	0,52	0,32
0,675	обтяжений гінекологічний анамнез	0,8	0,125
0,25	нейроендокринна патологія	0,693	0,443
0,025	анемія	0,20	0,175
0,1	загроза переривання вагітності	0,65	0,550
0,025	ранній гестоз	0,427	0,402
0,05	вегетативна дисфункція	0,293	0,243
0,875	релаксин > 260	0,133	0,742
0,80	вільний гідроксипролін > 52	0,20	0,600
0,725	гідроксипролін > 118	0,267	0,458
0,85	загальні ГАГ > 68	0,133	0,717
0,75	ММП-9 > 100	0,107	0,643
0,25	ТФР-β > 250	0,867	0,617

У таблиці 4.9 зазначено, що найбільш значущими ознаками є ті, у яких абсолютна різниця велика. При надходженні до експертної системи даних про пацієнтку апріорні ймовірності уточнювалися, розраховувалися поточні (р) значення ймовірностей «зрілості» шийки матки. Розраховувалися мінімально й максимально досяжні поточні ймовірності (р min. і р max.), які могли бути одержані при отриманні подальшої інформації про пацієнтку.

Діагноз «зріла» шийка матки ставиться, коли  $p \leq \min$ . «зрілої» шийки матки  $> p \max$ . «незрілої» шийки матки і навпаки.

Приклад № 1 роботи експертної системи. До пологового відділення для розродження госпіталізована першовагітна К., 26 років з діагнозом: вагітність 40 тижнів, головне передлежання, перша позиція, передній вид. З анамнезу відомо, що менархе у віці 14 років встановилося відразу. Менструації регулярні, через 28 днів, тривалість — 4-5 днів. Остання менструація — 01.08.2019 р. Гінекологічні захворювання: ектопія шийки матки пролікована із застосуванням кріокоагуляції у віці 25 років. Соматично: перенесла дитячі інфекції (кір, вітряна віспа). Перебіг теперішньої вагітності гладкий, перебуває на обліку в жіночій консультації. Об'єктивно: статура нормостенічна. Шкіра й видимі слизові звичайного кольору. Язик чистий, вологий. Артеріальний тиск 120/70, пульс 76 ударів за хвилину. Живіт м'який, безболісний, рівномірно збільшений вагітною маткою відповідно 40 тижням вагітності. Матка легко збудлива, серцебиття плода 136 ударів/хв.

Лабораторні показники: релаксин — 285 пг/мл; вільний гідроксипролін — 66 мг/доб.; гідроксипролін — 137 мг/доб.; загальні ГАГ — 74 мкмоль/л; ММП-9 — 102 нг/мл; ТФР- $\beta$  — 219 пг/мл.

**Відповіді:**

-5 - Категоричне НІ

0 - Не знаю

5 - Категоричне ТАК

Проміжні цифри виражають ступінь вираженості відповіді

Апріорні ймовірності:

«Зріла» 0.1,

«Незріла» 0.9.

Діалог:

**Релаксин** > 260? 5

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.42 13.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.58 13.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Загальні ГАГ > 68? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.82 12.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.18 12.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**ММП-9 > 100? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.97 11.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.03 11.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**ТФР-бета > 250?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.99 10.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.01 10.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Вільний гідроксипролін >52? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

1.00 9.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 9.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Загрозливі передчасні пологи? 0**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

1.00 8.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 8.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Гідроксипролін >118?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=



«Зріла» шийка матки

1.00 7.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 7.00 0.00 1.00 14.00 0.95

#### **Нейроендокринна патологія?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

1.00 6.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 6.00 0.00 1.00 14.00 0.95

#### **Ускладнений перебіг вагітності?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

1.00 5.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 5.00 0.00 1.00 14.00 0.95

#### **Вік > 30 років?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

1.00 4.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 4.00 0.00 1.00 14.00 0.95

#### **Вегетативна дисфункція?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

1.00 3.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 3.00 0.00 1.00 14.00 0.95

#### **Ранній гестоз?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

1.00 2.00 1.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.00 0.00 0.00 0.00 14.00 0.95

Гіпотеза достовірна!

Найбільш ймовірний результат – «Зріла» шийка матки  
з ймовірністю.9997269

Приклад № 2. До пологового відділення для розродження госпіталізована першовагітна М., 34 роки з діагнозом: вагітність 39 тижнів, головне передлежання, перша позиція, задній вид. З анамнезу відомо, що менархе у віці 15 років, встановилося відразу. Менструації регулярні через 28 днів, тривалість 4-5 днів, болючі. Остання менструація — 01.01.2020 р. Гінекологічні захворювання: ектопія шийки матки пролікована із застосуванням діатермокоагуляції, у дитинстві була ювенільна маткова кровотеча. Соматично: дитячі інфекції (паротит, вітряна віспа), нейроциркуляторна дистонія. Перебіг цієї вагітності: гестоз І половини вагітності, загроза переривання вагітності в терміні 16 тижнів — лікування в стаціонарі, перебуває на обліку в жіночій консультації. Об'єктивно: у хворої має місце ожиріння легкого ступеня (ІМТ  $31,9 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>). Шкіра та видимі слизові звичайного кольору. Язик чистий, вологий. Артеріальний тиск 120/70, пульс 76 ударів на хвилину. Живіт м'який, безболісний, рівномірно збільшений вагітною маткою відповідно 40 тижнях вагітності. Матка легко збудлива, серцебиття плода 136 ударів/хв.

Лабораторні показники: релаксин — 208 пг/мл; вільний гідроксипролін — 34 мкмоль/л.; гідроксипролін — 70 мкмоль/л.; загальні ГАГ — 48 мкмоль/л; ММП-9 — 90 нг/мл; ТФР-β — 320 пг/мл.

**Відповіді:**

-5 - Категоричне НІ

0 - Не знаю

5 - Категоричне ТАК

Проміжні цифри виражають ступінь вираженості відповіді

Апріорні ймовірності:

«Зріла» 0.1,

«Незріла» 0.9.

Діалог:

**Релаксин > 260? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.42 13.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.58 13.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Загальні ГАГ > 68? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.82 12.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.18 12.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**ММП-9 > 100? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.97 11.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.03 11.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**ТФР-бета > 250?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.99 10.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.01 10.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Вільний гідроксипролін >52?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.98 9.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.02 9.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Загрозливі передчасні пологи?-5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.99 8.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.01 8.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Гідроксипролін >118? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.98 7.00 0.00 1.00 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.02 7.00 0.00 1.00 14.00 0.95

**Нейроендокринна патологія? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.94 6.00 0.00 0.99 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.06 6.00 0.01 1.00 14.00 0.95

**Ускладнений перебіг вагітності? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.81 5.00 0.00 0.96 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.19 5.00 0.04 1.00 14.00 0.95

**Вік > 30 років? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.62 4.00 0.00 0.85 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.38 4.00 0.15 1.00 14.00 0.95

**Вегетативна дисфункція? 5**

P= QUESTIONS%= MINI= MAXI= VAR%= LIMIT=

«Зріла» шийка матки

0.22 3.00 0.00 0.41 14.00 0.95

«Незріла» шийка матки

0.78 3.00 0.59 1.00 14.00 0.95

Гіпотеза достовірна!

Найбільш ймовірний результат – «Незріла» шийка матки  
з ймовірністю.7797539

Співставлення прогностичних даних з клінічними результатами показало високу прогностичну точність розробленої статистично-діагностичної моделі для визначення біологічної готовності вагітних до пологів і може слугувати основою для вибору ефективного методу преіндукції та індукції пологової діяльності.

## РОЗДІЛ 5

### ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З «НЕЗРІЛОЮ» ШИЙКОЮ МАТКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ

Залежно від методу преіндукції 75 пацієток основної групи були розподілені: I групу склали 35 (46,7%) першовагітних з «незрілою» шийкою матки, яким проводилася підготовка шийки матки згідно клінічної настанови «Преіндукція та індукція пологів», розробленої Державним експертним центром МОЗ України, 2017 р., основні положення настанови відповідають сучасним науковим розробкам клінічного посібника ВООЗ «Рекомендації ВООЗ з індукції пологів», 2014 р. До складу II групи увійшли 40 (53,3%) першовагітних з «незрілою» шийкою матки, яким поряд із традиційною підготовкою шийки матки до пологів проведена комплексна преіндукція. Термін вагітності, при якому проводилася преіндукція пологів, склав 38-40 тижнів (у I групі —  $39,2 \pm 4,0$ ; у II групі —  $39,4 \pm 3,8$  тижнів). Обстежені групи вагітних були порівнянні за віком, терміном вагітності, акушерсько-гінекологічним анамнезом, екстрагенітальною патологією. Середній вік вагітних становив  $26,8 \pm 2,5$  років. У таблиці 5.1 надано розподіл обстежених вагітних за віком.

Розподіл обстежених вагітних I та II груп за віком

Вікові групи	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
до 20 років	9	25,7	10	25,0
21 – 25 років	5	14,3	9	22,5
26 – 30 років	6	17,1	6	15,0
31 – 35 років	11	31,4	12	30,0
36 років і старше	4	11,5	3	7,5
Усього	35	100,0	40	100,0

Результати аналізу вікового складу обстежених вагітних узгоджуються з даними літератури, які свідчать про вплив віку вагітних на стан готовності організму до пологів і показують, що «незріла» шийка матки частіше зустрічається в жінок 31-35 років і старше (42,9% у вагітних I групи; 37,5% у вагітних II групи), а також молодше 20 років (25,7% у вагітних I групи; 25,0% у вагітних II групи). Це пояснюється фізіологічними особливостями жіночого організму в цих вікових групах. Разом з тим 11 (31,4%) вагітних I групи і 15 (37,5%) вагітних II групи були у віці 21-30 років. Серед вагітних, які отримували традиційне лікування, домогосподарки склали 9 (25,7%), службовці — 5 (14,3%), студентки — 14 (40,0%), робітники — 7 (20,0%). Вагітні II групи за соціальним складом розподілялися таким чином: домогосподарки — 14 (35,0%), службовці — 8 (20,0%), студентки — 13 (32,5%), робочі — 5 (12,5%). Матеріально-побутові умови у всіх обстежених були задовільними, виробничі шкідливості, шкідливі звички відсутні.

Менархе у 19 (54,3%) вагітних, яким проводилася традиційна підготовка шийки матки, було у віці 12-14 років, у вагітних II групи — у 25 (62,5%). У 10-11 років менструації розпочалися в 4 (11,4%) вагітних I групи, у II групі — у 2 (5,0%); у 15-16 років — у 12 (34,3%) вагітних I групи, у вагітних II групи — 13 (32,5%); становлення менструальної функції у

вагітних обох груп тривало 1-2 роки. Становленню регулярних менструацій у 10 (28,6%) вагітних I групи і у 12 (30,0%) вагітних II групи передували безладні, різні за інтенсивністю та характером прояву кровотечі (опсо- або гіперполіменорея) протягом 1-2 років. У більшій частині жінок 48 (64,0%) менструальний цикл встановився відразу. Ранній початок статевого життя (до 18 років) відзначено у 26 (34,7%) вагітних обох груп, усі пацієнтки перебували в шлюбі.

Гінекологічна патологія в анамнезі відзначена в переважній більшості вагітних I та II груп. Аналіз гінекологічного анамнезу показав відсутність достовірних відмінностей між групами за частотою та характером гінекологічної патології. Особливості гінекологічного анамнезу обстежених жінок надано в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Особливості гінекологічного анамнезу в обстежених вагітних I та II груп

Показник	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Менархе (вік): 11 років і раніше	4	11,4	2	5,0
12-14 років	19	54,3	25	62,5
старше 15 років	12	34,2	13	32,5
Патологія шийки матки	17	48,6	18	45,0
Кріо-, радіохвильова коагуляція шийки матки	5	14,3	7	17,5
Хронічні запальні захворювання геніталій	23	65,7	22	55,0
Аномальні маткові кровотечі	6	17,1	5	12,5
Безпліддя I	4	11,4	4	10,0
Доброякісні захворювання придатків матки	3	8,6	3	7,5



Серед гінекологічних захворювань переважали: ектопія шийки матки (45,0-48,6%), хронічні запальні захворювання органів малого таза (55,0-65,7%), аномальні маткові кровотечі (12,5-17,1%).

В 11 (14,7%) обстежених вагітних обох груп протягом усього репродуктивного періоду виявлені різні порушення менструальної функції.

При обстеженні вагітних виявлена висока частота екстрагенітальних захворювань. У таблиці 5.3 надано порівняльні дані про частоту й характер соматичної патології в обстежених жінок I і II груп.

Таблиця 5.3

Частота й характер соматичної патології в обстежених вагітних I та II груп

Екстрагенітальна патологія	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Дитячі інфекції	15	42,9	19	47,5
Захворювання органів дихання	9	25,7	11	27,5
Захворювання серцево-судинної системи (нейроциркуляторна дистонія)	12	34,3	10	25,0
Захворювання ШКТ, печінки, жовчовивідних шляхів	7	20,0	9	22,5
Захворювання сечової системи	9	25,7	9	22,5
Захворювання щитоподібної залози	6	17,1	15	37,5
Ожиріння	11	31,4	8	20,0
Варикозна хвороба	4	11,4	5	12,5
Захворювання опорно-рухової системи	1	2,8	2	5,0

Згідно отриманих даних у кожній третій пацієнтки I групи та в кожній четвертій II групи виявлено захворювання серцево-судинної системи, серед яких переважала нейроциркуляторна дистонія. У кожній четвертій обстеженої жінки мали місце захворювання дихальної системи. Найбільш часто вони проявлялись ГРВІ (більше 3-4 разів на рік). Серед захворювань ендокринної системи в обстежених вагітних переважали захворювання

щитоподібної залози (17,1-37,5%) і ожиріння (20,0-31,4%). Захворювання шлунково-кишкового тракту спостерігалися в кожній п'ятій пацієнтки I та II груп. Серед обстежених вагітних кожна четверта страждала захворюваннями сечової системи. Найбільш частим захворюванням сечовидільної системи б хронічний пієлонефрит. У 4 (11,4%) вагітних I групи та в 5 (12,5%) вагітних II групи реєструвалося варикозна хвороба вен нижніх кінцівок. 2,8%-5,0% обстежених вагітних страждали захворюваннями опорно-рухової системи.

Таким чином, обстежені жінки були порівнянні за віком, терміном вагітності, гінекологічним анамнезом та екстрагенітальною патологією. При цьому практично у всіх вагітних відзначався обтяжений гінекологічний і соматичний анамнез. Зазначені показники можна розглядати з позицій факторів ризику неготовності організму до пологів.

У таблиці 5.4 надана структура ускладнень теперішньої вагітності в пацієнток обстежених груп.

Таблиця 5.4

Характер перебігу теперішньої вагітності в обстежених пацієнток I та II груп

Перебіг вагітності	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Без ускладнень	6	17,1	13	12,5
Ранній гестоз	6	17,1	7	32,5
Загроза переривання в I триместрі	8	22,9	8	20,0
Загроза переривання в II триместрі	5	14,3	4	10,0
Анемія	6	17,1	7	20,0
СЗРП	1	2,8	1	2,5
Плацентарна недостатність	3	8,6	2	5,0

Згідно наведених даних у таблиці 5.4 у 6 (17,1%) вагітних I групи і в 5 (12,5%) вагітних II групи вагітність перебігала без ускладнень. Половині вагітних I та II груп (51,7 і 45,0% відповідно) знадобилося стаціонарне лікування наявних ускладнень вагітності. При цьому переважаючими були

загроза переривання вагітності в I триместрі (22,9% і 20,0% відповідно), у II триместрі (14,3% і 10,0% за групами), ранні гестози (17,1% і 32, 5% по групах), анемія різного ступеня вираженості (17,1% і 20,0% відповідно), плацентарна недостатність (8,6% і 5,0 відповідно). У 5 (14,3%) жінок I групи, під час вагітності відзначені клінічні прояви ГРВІ. Аналогічні захворювання в II групі зустрічалися у два рази рідше у 2 (5,0%). Таким чином, наявність у переважної кількості обстежених вагітних ускладнень вагітності можна розглядати як додатковий сприяючий чинник, який порушує процес підготовки організму до пологів.

З метою преіндукції пологів вагітним I групи застосовували традиційний метод — простагладин ПГЕ<sub>2</sub>. Пацієнткам II групи — комплексну преіндукцію пологів, яка полягає в тому, що на тлі традиційної преіндукції вагітним призначали препарати L-аргініну аспартат по 1 г (5 мл) перорально 6 разів на добу. У якості донатору сульфгідрильних груп застосовували L-глутаміл — L-цистеїніл — гліцин по 1 таблетці 3 рази на добу.

Загальна тривалість прелімінарного періоду в обстежених вагітних перевищувала 24 години. У I групі тривалість прелімінарного періоду становила  $26,7 \pm 3,1$  години, у II —  $25,5 \pm 2,9$  години. У таблиці 5.5 надано дані щодо розподілу обстежених вагітних залежно від варіанту розвитку пологової діяльності на тлі преіндукції пологів.

Таблиця 5.5

Розподіл обстежених вагітних залежно від варіанту розвитку пологової діяльності на тлі преіндукції пологів

Пологова діяльність	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Спонтанна пологова діяльність	23	65,7	33	82,5
Немає ефекту від преіндукції (пологова діяльність відсутня)	12	34,3	7	17,5

У результаті отриманих даних спонтанний розвиток пологової діяльності зазначався в 33 (82,5%) вагітних, які отримували комплексну преіндукцію пологів. Кількість вагітних зі спонтанною пологовою діяльністю, які лікувалися традиційно, було значно менше — 23 (65,7%) порівняно з пацієнтками II групи. Ефект від преіндукції був відсутній у 12 (34,3%) жінок I групи, і у 7 (17,5%) — II групи, у зв'язку із цим їм було виконано операцію кесарів розтин.

Дані щодо розподілу вагітних залежно від часу вступу в пологи на тлі преіндукції пологів надано в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Розподіл вагітних залежно від часу вступу в пологи на тлі преіндукції

Часовий інтервал	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Протягом 12 годин	8	22,8	11	27,5
6 годин	2	5,7	4	10,0
6-12 годин	6	17,1	7	17,5
до 24 годин	15	42,9	22	55,0
Без пологової діяльності	12	34,3	7	17,5

У таблиці зазначено, що протягом 12 годин від початку преіндукції пологова діяльність розвинулася в 11 (27,5%) вагітних II групи та у 8 (22,8%) вагітних I групи. При цьому протягом перших шести годин від початку преіндукції в пологи вступило 4 (10,0%) вагітних II групи і 2 (5,7%) жінок I групи. У наступний часовий проміжок (6-12 годин) пологова діяльність в I групі розвинулася в 6 (17,1%), у II групі в 7 (17,5%). До 24 годин (протягом першої доби) вступили в пологи 15 (42,9%) вагітних I групи, 22 (55,0%) вагітних II групи, що перевищило в 1,5 раза кількість пацієнток I групи. Таким чином, при застосуванні комплексної преіндукції спостерігається збільшення кількості вагітних зі спонтанним розвитком пологової діяльності. Ефект від проведеної комплексної преіндукції розвивається в перші 24

години, при цьому більшість вагітних (49,3%) вступає в пологи в перші 24 годин від початку преіндукції, а саме в перші 12-18 годин.

На тлі проведеної преіндукції оцінювали динаміку ступеня «зрілості» шийки матки через 6, 12 і 24 години в обстежених вагітних (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

## Динаміка ступеня «зрілості» шийки матки в обстежених вагітних

Бали за шкалою Бішоп	І група (n=35)		ІІ група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
через 6 годин від початку преіндукції				
0-2 бали («незріла»)	29	82,8	19	47,5
3-5 балів («недостатньо зріла»)	4	11,4	17	42,5
≥ 6 балів («зріла»)	2	5,7	4	10,0
через 12 годин від початку преіндукції				
0-2 бали («незріла»)	14	40,0	13	32,5
3-5 балів («недостатньо зріла»)	13	37,1	16	40,0
≥ 6 балів («зріла»)	8	22,8	11	27,5
через 24 години від початку преіндукції				
0-2 бали («незріла»)	5	14,3	7	17,5
3-5 балів («недостатньо зріла»)	15	42,9	11	27,5
≥ 6 балів («зріла»)	15	42,9	22	55,0

З результатів таблиці 5.7 помітно, що через 6 годин від початку преіндукції шийка матки залишалася «незрілою» у 82,8% жінок І групи та в 47,5% ІІ групи. «Зріла» шийка матки була у 2 (5,7%) вагітних І групи та в 4 (10,0%) вагітних ІІ групи. Через 12 годин від початку преіндукції відсоток вагітних, що мали «незрілу» шийку матки в І групі, становив 40,0%, у ІІ групі — 32,5%, «недостатньо зрілу» шийку матки — у І групі — 37,1%, у ІІ групі — 40,0%, «зрілу» — 22,8%, 27,5% відповідно за групами. Протягом 24 годин від початку преіндукції у 7 (17,5%) вагітних, які отримували комплексну преіндукцію пологів, шийка матки залишалася «незрілою», при цьому в 5

(14,3%) вагітних I групи також зберігалася «незріла» шийка матки. 11 (27,5%) вагітних II групи мали «недостатньо зрілу» або «дозріваючу» шийку матки, 15 (42,9%) вагітних I групи мали також «недостатньо зрілу» шийку матки. «Зрілу» — 15 (42,9%) вагітних I групи, у II групі «зрілу» шийку матки мали 22 (55,0%) вагітних.

Таким чином, при застосуванні комплексної преіндукції пологів кількість вагітних з «незрілою» шийкою матки зменшувалася, тим самим збільшувалася кількість пацієнок зі «зрілою» шийкою матки. У I групі вагітних, які лікувалися традиційно, збільшилася кількість вагітних з «дозріваючою» шийкою матки. Ураховуючи, що до початку преіндукції вагітні обстежуваних груп мали «незрілу» шийку матки, уже через 6 годин від початку комплексної преіндукції «зріла» шийка матки була виявлена в 4 (10,0%) вагітних II групи, що у 2 рази частіше, ніж в I групі вагітних, які отримували традиційну преіндукцію пологів, через 12 годин у II групі в 1,4 раза частіше (27,5%) вагітних, ніж у I групі (22,8%). Протягом 24 годин від початку преіндукції «зріла» шийка матки була в 55,0% вагітних II групи, що в 1,5 раза частіше, ніж у I групі.

Аналіз параметрів зовнішньої кардіотокографії в обстежених вагітних I та II груп показав відсутність порушень функціонального стану плода. Через 6, 12 і 24 години від початку преіндукції пологів базальна ЧСС плода становила  $133,64 \pm 1,27$  в I групі і  $132,45 \pm 1,47$  уд./хв. у II групі. Стан матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку, показники КДШК, ПІ, ІР, СДВ відповідали нормативним.

Аналіз показників шийкової гемодинаміки в обстежених на тлі проведення комплексної преіндукції пологів показав достовірне зниження індексів судинного опору у вагітних основної групи в басейнах загальної маткової артерії, її висхідної і низхідної гілок, а також у стромальних артеріях шийки матки, що свідчить про посилення кровопостачання шийки матки в процесі її «дозрівання» перед пологами, достовірне зниження середньої швидкості венозного кровотоку в цій групі вагітних ілюструє

процеси збільшення ємності судинного русла «зрілої» шийки матки в процесі депонування крові в цервікальних судинах у ході фізіологічних процесів допологової трансформації. Виявлені особливості судинного забезпечення шийки матки показують, що гемодинамічна перебудова в шийці матки напередодні пологів чітко співвідноситься з клінічно та біохімічно визначуваними ознаками «дозрівання» шийки матки.

З метою оцінки ефективності медикаментозної преіндукції пологів у вагітних було проведено порівняльний аналіз перебігу та результату пологів.

У таблиці 5.8 надано розподіл вагітних I та II груп залежно від способу їх розродження.

Таблиця 5.8

Розподіл вагітних I та II груп залежно від способу розродження

Спосіб розродження	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Пологи через природні пологові шляхи	23	65,7	33	82,5
Оперативне розродження:				
акушерські щипці (вакуум-екстракція);	2	5,7	1	2,5
кесарів розтин	10	28,6	6	15,0

Згідно даних, що наведені в таблиці 5.8, пологи через природні пологові шляхи відбулися у II групі в 33 (82,5%) пацієток, що було достовірно частіше, ніж в I групі (65,7%). В ургентному порядку шляхом операції кесарів розтин було розроджено 10 (28,6%) жінок I групи, що в 1,7 раза перевищувало частоту оперативного розродження породіль II групи (6 (15,0%)). Причому частота ургентного кесаревого розтину корелювала зі ступенем «зрілості» шийки матки: при «зрілій» шийці матки становила 12,5%, при «недостатньо зрілій» шийці матки — 18,8% і була найбільшою при «незрілій» — 43,8%.

Аналіз динаміки пологового процесу в обстежених вагітних наданий у таблиці 5.9.

## Динаміка пологового процесу в обстежених вагітних

Показники	І група (n=35)		ІІ група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Середня тривалість пологів (години)	9,2±1,35		8,7±1,2	
Вилиття навколоплідних вод:				
передчасне	8	22,8	3	7,5
раннє	19	54,3	25	62,5
своєчасне	4	11,4	10	25,0
Тривалість безводного періоду (години)	7,82±0,45		5,6±0,34	

З даних таблиці виходить, що передчасний розрив плодових оболонок спостерігався в 2,7 раза частіше в пацієток І групи. У більшості пацієток І і ІІ групи спостерігалось раннє вилиття навколоплідних вод (54,3%; 62,5% відповідно за групами). Своєчасне вилиття навколоплідних вод спостерігалось в 10 (25,0%) пацієток ІІ групи, що було у два рази частіше, ніж у пацієток І групи. Крім того, середня тривалість безводного періоду була в 1,4 раза коротше в пацієток ІІ групи порівняно з пацієтками І групи. У зв'язку з передчасним розривом плодових оболонок і вилиттям вод 5 (14,2%) жінкам І групи проведено пологозбудження та 1 (2,5%) вагітної ІІ групи. Таким чином, частота пологозбудження при передчасному розриві плодових оболонок після традиційної преіндукції була в 5 разів вище порівняно із застосуванням комплексної преіндукції. Загальна тривалість пологів у жінок ІІ групи становила 8,7±1,2 години, у І групі — 9,2±1,35 години.

Аналіз показань до кесаревого розтину в обстежених вагітних І та ІІ груп надано в таблиці 5.10.



Таблиця 5.10

Структура показань до кесаревого розтину в обстежених вагітних I та II груп

Показання	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Аномалії пологової діяльності	4	11,4	2	5,0
Гострий дистрес-синдром плода	2	5,7	2	5,0
Клінічно вузький таз	—	—	1	2,5
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	4	11,4	1	2,5

Згідно даних таблиці 5.10, переважаючими показаннями до розродження шляхом кесаревого розтину в I групі вагітних були аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Частота оперативних розроджень у зв'язку з аномаліями пологової діяльності зустрічалася в 11,4-5,0% випадків у пацієток I та II груп. У пацієток I групи в 11,4% випадків показанням до кесаревого розтину було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. При цьому, відсоток оперативного розродження за показаннями з боку плода був однаковим (5,7%; 5,0% відповідно за групами) у пацієток обох груп.

Аналізуючи випадки акушерського травматизму в породіль обстежуваних груп, виявлено, що розриви шийки матки зустрічалися у II групі в 1,5 раза рідше (5,0%), щодо I групи (8,5%). Ручне обстеження порожнини матки у зв'язку із затримкою частин посліду виконано в 3 (8,5%) породіль I групи. Середній об'єм крововтрати під час пологів у пацієток I групи становив  $321,7 \pm 10,5$  мл, у II групі —  $306,6 \pm 9,5$  мл і був фізіологічним. У структурі ускладнень післяпологового періоду в жінок II групи в 1,5 раза рідше реєструвалася субінволюція матки, ніж у породіль I групи.

Таким чином, при комплексній преіндукції пологів значно знижується частота оперативного розродження за рахунок зменшення випадків аномалій

скорочувальної діяльності матки та відсутності випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, рідше реєструється акушерський травматизм. При цьому при традиційній преіндукції збільшується частота передчасного вилиття навколоплідних вод, що в подальшому призводить до зростання пологозбуджень, аномалій пологової діяльності, післяпологових ускладнень.

Дані про стан новонароджених при народженні та в ранньому неонатальному періоді надано в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

## Стан новонароджених в обстежених жінок I і II груп

Показник	I група (n=35)		II група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Перинатальна патологія	7	20,0	6	15,0
Перелом ключиці	1	2,8	—	—
Кон'югаційна жовтяниця	1	2,8	3	7,5
Гіпоксичні ураження ЦНС	1	2,8	1	2,5
Кефалогематома	1	2,8	—	—
Внутрішньоутробна інфекція	3	8,6	2	5,0
Без перинатальної патології	28	80,0	34	85,0
Виписані додому	28	80,0	34	85,0
Переведені в інший стаціонар	—	—	—	—

При оцінці перинатальної захворюваності новонароджених у жінок I і II груп виявлено, що такі прояви пологового травматизму як перелом ключиці, кефалогематома, церебральна ішемія, пов'язаних з ускладненим перебігом пологів, зустрічалися в обох групах в одиничних випадках. Усі діти виписані додому в задовільному стані. Більшість новонароджених народилися з оцінкою за шкалою Апгар 7 і більше балів: у I групі — 32 (91,4%), у II групі — 38 (95,0%). Середня маса новонароджених становила в I групі — 3490,31±51,31 г, у II групі — 3517,71±39,17. У II групі двоє дітей

народилося в стані асфіксії легкого ступеня з оцінкою за шкалою Апгар 6-7 балів. В одному випадку діагностовано дистрес плода, пов'язаний з обвиттям пуповини, у зв'язку із цим пацієнтка розроджена оперативно. У другому випадку під час пологів діагностовано слабкість пологової діяльності, проводилася стимуляція пологової діяльності окситоцином з позитивним ефектом. Через п'ять хвилин після народження обидва новонароджених оцінені за шкалою Апгар у 7 балів. У I групі троє дітей народилося з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині — 6 балів. Причиною асфіксії новонароджених став дистрес-синдром плода при наявності обвиття пуповини навколо шиї (одно- або дворазового). Двоє дітей вилучені ургентно шляхом операції кесарів розтин. В одному випадку в кінці другого періоду пологів проведена епізіотомія.

Таким чином, своєчасна патогенетично обґрунтована преіндукція пологів призводить до народження більшості дітей у задовільному стані.

У визначенні готовності м'яких пологових шляхів до пологів головну роль відіграє ступінь «зрілості» шийки матки.

Наступним етапом було визначення об'єктивних критеріїв оцінки ступеня зрілості шийки матки у вирішенні питання про ефективність проведеної преіндукції пологів. Усім вагітним проводили ультразвукову біометрію та ехографію шийки матки, доплерометричне дослідження кровотоку в маткових артеріях і її низхідних гілках. Довжина цервікального каналу в I групі становила  $24,2 \pm 3,4$  мм, у II групі —  $37,2 \pm 2,4$  мм.

При вивченні характеру метаболічних процесів сполучної тканини на тлі традиційної преіндукції в пацієнток I групи через 6, 12 годин виявлено суттєву зміну інтенсивності показників метаболізму сполучної тканини.

Дані за вмістом вільного, зв'язаного та загального гідроксипроліну, загальних ГАГ у добовій сечі у вагітних I групи надано в таблиці 5.12.

Уміст маркерів метаболічних процесів у добовій сечі в обстежених пацієнток I групи до і після преіндукції

Показники	Контрольна група (n=40)	До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
Вільний гідроксипролін, мг/доб.	111,3±11,5	19,2±2,0*	39,7±4,12**	51,3±5,0**
Зв'язаний гідроксипролін, мг/доб.	52,2±10,4	49,6±6,8	48,2±4,0	49,7±3,1
Гідроксипролін, мг/доб.	199,0±20,3	73,1±7,0*	88,1±9,1**	120,4±13,0**
Загальні ГАГ, мкмоль/л	96,7±9,2	50,6±3,4*	83,2±8,4**	94,5±9,6**

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

При аналізі основних інформативних біохімічних показників, що характеризують метаболізм колагену в пацієнток I групи після традиційної преіндукції, виявлено, що експресія вільного гідроксипроліну через 6, 12 годин на 2,0-2,7 раза зростала порівняно з групою жінок до лікування, але була достовірно у 2,1-2,8 раза нижче, ніж показник у контрольній групі. Екскреція зв'язаного гідроксипроліну була на рівні показника до лікування. Через 6 годин метаболічна активність сполучної тканини за показниками загального гідроксипроліну зростала в 1,2 раза (на 20%), через 12 годин — в 1,6 раза (на 60%) порівняно з показниками до преіндукції, однак, не доходила до рівня значень у контрольній групі. Таким чином, оксипролінурія у

вагітних I групи через 6 і 12 годин від початку традиційної преіндукції свідчить про превалювання катаболічних процесів над анаболічними в процесі обміну колагену. Добова екскреція загальних ГАГ у вагітних після традиційної преіндукції через 6 годин достовірно підвищена порівняно з показником до лікування, але залишається нижче, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Через 12 годин уміст загальних ГАГ у добовій сечі відповідає значенням контрольної групи. При традиційній преіндукції в 4 (11,4%) вагітних відзначений низький рівень ГАГ і несприятливі наслідки пологів.

Результати вмісту вільного, зв'язаного й загального гідроксипроліну, загальних ГАГ у добовій сечі у вагітних II групи надано в таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

Уміст маркерів метаболічних процесів у добовій сечі в обстежених пацієнток II групи до і після преіндукції.

Показники	Контрольна група (n=40)	До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
Вільний гідроксипролін, мг/доб.	111,5±21,5	22,4±2,9*	67,2±7,1**	112,0±12,5**
Зв'язаний гідроксипролін, мг/доб.	52,2±10,4	51,3±5,2	41,5±4,5**	39,0±4,1**
Гідроксипролін	199,0±20,3	78,5±8,7*	107,7±9,8**	152,0±14,6**
Загальні ГАГ, мкмоль/л	96,7±9,2	53,4±4,6*	94,5±10,2**	98,6±10,5**

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

При аналізі екскреції із сечею за добу вільного оксипроліну у вагітних II групи на тлі проведеної комплексної преіндукції виявлено, що вже через 6 годин метаболічна активність сполучної тканини достовірно зростала, через 12 годин від початку преіндукції сягаючи рівня екскреції в контрольній групі

( $p > 0,05$ ). Екскреція зв'язаного оксипроліну знижувалася на 19% і 24% порівняно з показниками до лікування. Отримані дані свідчать про посилення катаболічних процесів в процесі обміну колагену. Показники екскреції загального гідроксипроліну в результаті комплексної преіндукції зростали порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ) і через 12 годин сягали рівня контрольних значень. Високі показники загальних ГАГ через 6 і 12 годин від початку преіндукції свідчать також про підвищення катаболізму міжклітинної речовини сполучної тканини.

Дані аналізу змін цитокінового статусу в сироватці крові вагітних, які отримували традиційну й комплексну преіндукцію, надано в таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Уміст цитокінів у сироватці крові вагітних I групи до і після преіндукції пологів

Показники, пг/мл	Контрольна група (n=40)	I група (n=35)		
		До преіндукції	Після преіндукції	
			Через 6 годин	Через 12 годин
ІІ- 1 $\beta$	197,4 $\pm$ 15,5	73,9 $\pm$ 4,6*	189,7 $\pm$ 19,0*	187,4 $\pm$ 18,9*
ІІ-6	79,8 $\pm$ 4,13	24,5 $\pm$ 2,8*	75,7 $\pm$ 7,3*	81,3 $\pm$ 8,2*
ІІ-8	97,6 $\pm$ 7,1	76,1 $\pm$ 6,1*	137,9 $\pm$ 15,1***	125,4 $\pm$ 13,0***
ФНП- $\alpha$	2,8 $\pm$ 0,13	0,9 $\pm$ 1,0*	3,7 $\pm$ 2,9***	3,5 $\pm$ 0,5***
ТФР- $\beta$	114,0 $\pm$ 7,1	335,6 $\pm$ 39,3*	320,9 $\pm$ 35,1*	318,8 $\pm$ 34,2*

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

При аналізі рівня вмісту ІІ-8 в сироватці крові після 6 години преіндукції спостерігалось зростання цього показника в 1,8 раза: з 76,1 $\pm$ 6,1 до 137,9 $\pm$ 15,1 пг/мл і в 1,4 раза порівняно з показником контрольної групи,

через 12 годин після преіндукції рівень ІЛ-8 був підвищений в 1,6 раза. Рівень ФНП- $\alpha$  через 6 і 12 годин після традиційної преіндукції також був достовірно вище показника до лікування та показника в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 через 6 і 12 годин достовірно вище показників до преіндукції та відповідають контрольним значенням. Уміст ТФР- $\beta$  через 6 і 12 годин на тлі преіндукції знижувався порівняно з показниками до преіндукції, залишаючись достовірно вище показників контрольної групи. Таким чином, отримані рівні протизапальних цитокінів свідчать про їх участь у підготовці організму вагітної до пологів. Імунологічні зміни є чинниками, що ведуть до зміни метаболічних процесів шийки матки, сприяють її дозріванню та розвитку пологової діяльності.

Рівні цитокінів у сироватці крові вагітних II групи до і після застосування комплексної преіндукції пологів надано в таблиці 5.15

Таблиця 5.15

Уміст цитокінів у сироватці крові вагітних II групи до і після преіндукції

Показники, пг/мл	Контрольна група (n=40)	II група (n=40)		
		До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
ІЛ-1 $\beta$	197,4 $\pm$ 15,5	69,0 $\pm$ 7,0*	195,6 $\pm$ 19,3**	198,3 $\pm$ 19,2**
ІЛ-6	79,8 $\pm$ 4,13	21,6 $\pm$ 2,2*	78,7 $\pm$ 7,5**	83,2 $\pm$ 9,0**
ІЛ-8	97,6 $\pm$ 7,1	73,4 $\pm$ 6,8*	256,8 $\pm$ 26,0***	261,3 $\pm$ 25,8***
ФНП- $\alpha$	2,8 $\pm$ 0,13	0,7 $\pm$ 0,1*	4,8 $\pm$ 0,5***	4,9 $\pm$ 0,4***
ТФР- $\beta$	114,0 $\pm$ 7,1	330,6 $\pm$ 32,2*	110,6 $\pm$ 9,9**	117,2 $\pm$ 10,1**

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

При аналізі показників цитокінів у II групі вагітних спостерігається зростання в сироватці крові ІЛ-8 в 3,5 раза порівняно з показниками до лікування і в 2,6 раза порівняно з показниками контрольної групи. Рівень ФНП- $\alpha$  у вагітних II групи через 6 і 12 годин також зростав в 1,7 раза порівняно з контрольною групою і в 6,8 раза порівняно з показниками до лікування. Рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 через 6 і 12 годин після лікування були підвищеними та відповідали показникам контрольної групи. Уміст ТФР- $\beta$  через 6 годин достовірно знижувався порівняно з показником до лікування (з  $330,6 \pm 32,2$  до  $110,6 \pm 9,9$ ), через 12 годин показник був на рівні контрольних значень ( $117,2 \pm 10,1$ ). Виявлене прогресивне зниження вмісту ТФР- $\beta$  у периферичній крові при проведенні комплексної преіндукції може призводити до зниження імунно-супресорних реакцій з одночасною активацією нейтрофілів, що проявляється в значному підвищенні експресії інтегрованих молекул на їх поверхні та посилення експресії нейтрофілами протеолітичних ферментів, що руйнують екстрацелюлярний матрикс при «дозріванні» шийки матки. Зниження ТФР- $\beta$  може свідчити про підвищення рівня L-аргінази, субстрату для NO-синтезної реакції.

Наступним етапом роботи був контроль динаміки зміни показників протеолітичних ферментів (металопротеаз) у вагітних I та II груп на тлі проведеної преіндукції через 6, 12 годин. Результати надано в таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

## Концентрація ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 у вагітних I групи

Показники, пг/мл	Контрольна група (n=40)	I група (n=35)		
		До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
ММП-1	$10,8 \pm 1,7$	$4,9 \pm 1,5^*$	$5,8 \pm 0,5^{***}$	$6,1 \pm 0,7^{***}$
ММП-9	$113,4 \pm 12,1$	$82,3 \pm 7,0^*$	$102,1 \pm 10,9^{***}$	$110,3 \pm 10,2^{***}$
ТІМП-1	$9,0 \pm 1,1$	$14,8 \pm 1,5^*$	$3,9 \pm 2,4^{***}$	$4,1 \pm 3,4^{***}$
ММП-9 /ТІМП-1	$12,6 \pm 1,3$	$5,5 \pm 4,7^*$	$26,1 \pm 3,5^*$	$26,9 \pm 2,9^*$



Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

При аналізі вмісту матриксних металопротеїназ в обстежених вагітних I групи на тлі традиційної преіндукції виявлено достовірне підвищення показників ММП-9 порівняно з показниками до преіндукції ( $p < 0,05$ ). Так, показник ММП-9 через 6 годин становив  $102,1 \pm 10,9$ , а через 12 годин концентрація ММП-9 в I групі становила  $110,3 \pm 10,2$  пг/мл, що статистично значуще не відрізнялася від показника контрольної групи. Необхідно відзначити, що через 6 годин від початку преіндукції пологів відзначалося підвищення цього показника в 1,2 раза порівняно з початковим рівнем (до лікування) ( $p < 0,05$ ), через 12 годин ця тенденція зберігалася.

Показник активності ММП-1 через 6 і 12 годин від початку преіндукції пологів достовірно підвищувався порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ), проте до рівня контрольних значень не доходив. Концентрація ТІМП-1 через 6 і 12 годин від початку преіндукції достовірно знижувалася порівняно з показниками до преіндукції та показниками контрольної групи. Значення індексу співвідношення ММП-9/ТІМП-1 через 6 і 12 годин були достовірно вище, ніж до преіндукції та свідчили про посилення протеолітичної активності в процесі «дозрівання» шийки матки.

Результати вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 у вагітних II групи до і через 6, 12 годин після преіндукції надано в таблиці 5.17.

## Концентрація ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 у вагітних II групи

Показники, пг/мл	Контрольна група (n=40)	II група (n=40)		
		До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
ММП-1	10,8±1,7	7,7±1,6*	10,1±1,7**	10,5±1,6**
ММП-9	113,4±12,1	99,4±6,1*	112,2±11,0**	115,8±10,4**
ТІМП-1	9,0±1,1	12,5±1,7*	4,6±1,5***	4,0±0,4***
ММП-9 /ТІМП-1	12,6±1,3	7,9±3,5*	24,3±2,3***	28,9±3,1***

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

Визначаючи концентрацію ММП-9 у вагітних II групи до і через 6 і 12 годин після комплексної преіндукції, спостерігалось достовірне збільшення показника ММП-9 порівняно з показниками до лікування, показники ММП-9 після преіндукції через 6 і 12 годин відповідали контрольним значенням.

У II групі вагітних також виявлено достовірне підвищення показників ММП-1 через 6 і 12 годин від початку преіндукції порівняно з показниками до преіндукції, отримані показники відповідали контрольним значенням. Показники ММП-1 порівняно з показниками I групи через 6 і 12 годин від початку преіндукції були достовірно вище ( $p < 0,05$ ), що, імовірно, пов'язано з ефектом комплексної преіндукції.

Необхідно відзначити, що за зміною активності ММП-1 і ММП-9 можна судити про процеси деградації позаклітинного матриксу та руйнування колагену, що відбуваються. Виявлено найбільш виражене підвищення матриксних металопротеїназ у II групі, де вагітним проводилася комплексна преіндукція.

У II групі вагітних відзначалося зниження показників ТІМП-1 через 6 і 12 годин від початку преіндукції порівняно з показниками до лікування та контрольної групи. Зменшення активності ТІМП-1 на тлі зниження сироваткового рівня ТФР- $\beta$  можна розцінювати як один з механізмів, що міститься в основі деструктивних змін колагенового остова шийки матки при її ремоделюванні перед пологами. Про підвищення протеолітичної активності над антипротеолітичною свідчать значення індексу співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у II групі ( $24,3 \pm 2,3$  через 6 годин після преіндукції;  $28,9 \pm 3,1$  — через 12 годин).

Як впливає з отриманих нами даних, низький рівень релаксину зустрічався в сироватці крові обстежуваних вагітних з «незрілою» шийкою матки до преіндукції та становив  $189,7 \pm 19,0$  —  $226,0 \pm 23,4$  пг/мл. У жінок зі «зрілою» шийкою матки концентрація релаксину була високою та становила  $358,6 \pm 35,4$  —  $361,8 \pm 38,4$  пг/мл, перевищуючи в 1,6-1,9 раз результат, отриманий у групах з «незрілою» шийкою матки. Ми простежили динаміку зміни концентрації релаксину у вагітних I та II груп на тлі проведеної преіндукції через 6, 12 годин. Результати дослідження надано в таблиці 5.18.

Таблиця 5.18

Уміст релаксину в сироватці крові вагітних I та II груп до і після преіндукції

Вагітні I групи (n=35)				
Показник, пг/мл	Контрольна група (n=40)	До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
Релаксин	$361,8 \pm 38,4$	$189,7 \pm 19,0^*$	$330,4 \pm 34,2^{**}$	$347,2 \pm 33,1^{**}$
Вагітні II групи (n=40)				
Релаксин	$358,6 \pm 35,4$	$226,0 \pm 23,4^*$	$464,5 \pm 48,4^{***}$	$476,7 \pm 47,2^{***}$

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції.

Як показали наші дослідження, у вагітних I групи після традиційної преіндукції виявлено достовірне підвищення продукції релаксину в сироватці крові порівняно з даними до лікування, показники відповідали показникам контрольної групи. У II групі вагітних концентрація сироваткового релаксину через 6 і 12 годин на тлі преіндукції пологів в 2,1 раза була підвищена порівняно з показниками до лікування і в 1,3 раза вище даних контрольної групи.

Розглядаючи механізми внутрішньо- і міжклітинних взаємодій і можливого впливу релаксину на стан готовності пологових шляхів до пологів, можна відзначити його здатність змінювати активність матриксних металопротеїназ, що контролюють структуру глікопротеїнів у міжклітинному матриксі. Ефект релаксину, пов'язаний з впливом на кальцієвий баланс, підтримується прозапальними цитокінами, зокрема ФНП- $\alpha$ .

Аналіз вмісту амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину, у сироватці крові вагітних з «незрілою» шийкою матки показав, що вміст амінокислот змінюється, але не однотипно (таблиця 4.8). У таблиці показано, що вміст аспарагінової кислоти, гліцину, цистеїну знижено, уміст глютамінової кислоти, гістидину та тирозину підвищено. Наявний амінокислотний дисбаланс відображає зміни активності обмінних процесів на регуляторному рівні, і може свідчити про зниження активності основних метаболічних потоків, що регулюють біосинтез білка й гормонів, під дією яких знаходиться процес підготовки організму до пологів.

Уміст амінокислот у сироватці крові обстежених вагітних I групи до і після преіндукції надано в таблиці 5.19.

Таблиця 5.19

Уміст амінокислот у сироватці крові обстежених вагітних I групи до і після преіндукції

Амінокислота, мг/л	Контрольна група (n=40)	I група (n=35)		
		До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
Аспарагінова кислота	19,2±1,7	15,0±1,7*	15,8±1,8	15,9±1,9
Глутамінова кислота	68,7±7,8	69,0±6,9	66,4±7,2	67,8±6,5
Гліцин	12,3±1,3	9,7±1,2*	10,2±1,2	10,0±1,3
Аланін	25,9±2,7	26,5±1,4	26,6±2,2	25,4±2,1
Валін	22,4±3,9	23,1±3,8	21,1±1,6	28,2±1,9
Тирозин	12,3±1,2	15,3±1,9*	14,6±1,4	15,1±1,5
Гістидин	26,4±2,4	31,6±3,9*	29,7±3,6	30,1±3,7
Цистеїн	2,5±1,3	1,4±0,9*	1,5±0,8	1,6±1,7

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

Аналізуючи отримані дані через 6, 12 годин від початку традиційної преіндукції, уміст амінокислот не змінювався порівняно з показниками до преіндукції. Відсутність зміни вмісту амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину, імовірно, відображає порушення обмінних процесів на місцевому рівні та вимагає необхідності в розробці нових підходів до метаболічної корекції амінокислотного дисбалансу під час підготовки організму до пологів.

Дані за вмістом амінокислот у сироватці крові обстежених вагітних II групи до і після преіндукції надано в таблиці 5.20.

Уміст амінокислот у сироватці крові обстежених вагітних II групи до і після преіндукції

Амінокислота, мг/л	Контрольна група (n=40)	II група (n=40)		
		До преіндукції	Після преіндукції	
			через 6 годин	через 12 годин
Аспарагінова кислота	19,2±1,7	14,7±2,5*	19,4±1,6**	19,1±1,8**
Глутамінова кислота	68,7±7,8	65,6±7,2	66,5±5,9	67,9±6,1
Гліцин	12,3±1,3	11,3±1,4*	18,9±1,9**	19,1±1,8**
Аланін	25,9±2,7	25,5±2,6	25,6±2,7	26,0±2,8
Валін	22,4±3,9	23,7±3,0	22,2±2,3	22,5±2,9
Тирозин	12,3±1,2	14,6±1,8*	12,9±1,3**	12,2±1,5**
Гістидин	26,4±2,4	29,8±3,5*	25,9±1,9**	26,1±2,8**
Цистеїн	2,5±1,3	1,5±0,9*	2,9±3,0**	2,8±3,1**

Примітка: \* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з контрольною групою;

\*\* $p < 0,05$  статистична значимість відмінностей з показниками до преіндукції

Аналізуючи вміст амінокислот у сироватці крові на тлі комплексної преіндукції через 6, 12 годин у вагітних II групи, необхідно відзначити нормалізацію дисбалансу релаксин-вмісних амінокислот. Ці зміни відображають участь амінокислот у підготовці організму матері до пологів, свідчать про активність обмінних процесів на регуляторному рівні.

Результати цього дослідження дозволили розширити наші уявлення про біохімічні механізми формування готовності організму до пологів, зокрема «зрілої» шийки матки.

Покращення стану шийки матки до ступеня «зріла» у вагітних II групи протягом 24 годин від початку комплексної преіндукції пологів відзначено в 55,0% випадків, самостійна пологова діяльність розвинулася протягом 12

годин в 27,5% випадків, до 24 годин — у 55,0% випадків, іншим вагітним проведена індукція пологів амніотомією. У І групі при традиційній преіндукції покращення стану шийки матки до ступеня «зріла» протягом 24 годин від початку преіндукції виявлено в 42,9% вагітних, при цьому самостійна пологова діяльність розвинулася у 22,8% пацієнток протягом 12 годин і в 42,9 % випадків до 24 годин. Таким чином, при порівняльному аналізі клінічної ефективності преіндукції пологів в обстежених групах вагітних можна зробити висновок, що комплексний метод преіндукції є більш ефективним для повноцінного «дозрівання» шийки матки та створення умов для природного розродження.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Пріоритетним напрямком розвитку персоніфікованої медицини в галузі охорони матері та дитини є розробка умов для збереження здоров'я жінки, вирішення питань раціональної тактики ведення вагітності, пологів, післяпологового й неонатального періодів, а також визначення шляхів зниження материнської, перинатальної та дитячої захворюваності й смертності [26,38,45,47,67]. Наукові дослідження в акушерстві, що спрямовані на поліпшення основних перинатальних показників, є своєчасними.

Проблема готовності пологових шляхів до пологів має великий інтерес з медичних і соціальних позицій.

Підготовка до індукції пологів широко обговорюється в літературі, але єдиної думки в розумінні цієї проблеми немає. Готовність організму до пологів визначається низкою ознак, поява яких свідчить про можливість спонтанного початку пологів. Значимість і складність проблеми визначається також впливом готовності пологових шляхів на тяжкість ускладнень з боку матері, плода, новонародженого. За даними сучасних наукових досліджень, «незрілість» шийки матки вносить великий внесок у підвищення частоти показань до абдомінального розродження, є предиктором формування органічного ураження ЦНС у доношених дітей, особливо при екстремому оперативному розродженні.

Таким чином, з позицій перинатального акушерства прогнозування, своєчасна раціональна преіндукція й можливість спонтанного початку пологів набувають особливої значущості.

Аналіз літературних даних показав, що, як правило, дослідження готовності організму до пологів присвячені сприятливим і несприятливим наслідками пологів у першо- або повторнонароджуючих пацієнток з наявністю ускладнень гестації, обтяженим акушерсько-гінекологічним



анамнезом [67,76,91,92]. Однак до цього часу не з'ясовані причини неготовності пологових шляхів у першонароджуючих жінок репродуктивного віку з фізіологічним перебігом вагітності. У зв'язку із цим, урахувавши, що благополучні пологи саме в першонароджуючих жінок представляють велику медичну, соціальну та демографічну значимість, актуальними видаються дослідження, спрямовані на уточнення механізмів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, виявлення патогенетичних предикторів «зрілості» шийки матки для можливості прогнозування ефективності преіндукції пологів та поліпшення результату пологів.

Метою нашого дослідження стало покращення перинатальних наслідків у жінок, що потребують преіндукції пологів шляхом визначення патогенетичної значимості релаксину у процесах підготовки до пологів.

Для досягнення мети, поставленої в роботі, та вирішення завдань ми провели пошук найбільш значущих клініко-анамнестичних, лабораторних факторів ризику формування «незрілої» шийки матки. Проведено вивчення клінічної ефективності комплексної медикаментозної преіндукції пологів.

Для реалізації поставлених завдань обстежено 115 першовагітних жінок у терміни гестації 38-40 тижнів, які залежно від ступеня «зрілості» шийки матки при надходженні до стаціонару, були розподілені на основну та контрольну групи.

Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних зі «зрілою» шийкою матки (9-13 балів за шкалою Е.Н.Вішоп). До основної групи увійшли 75 (65,2%) вагітних з «незрілою» шийкою матки (0-5 балів за шкалою Е.Н.Вішоп). У всіх вагітних простежено результат вагітності.

Залежно від методу преіндукції пологів усі пацієнтки, що мали «незрілу» шийку матки (75 вагітних), були розподілені на дві клінічні групи. До I клінічної групи було залучено 35 (30,4%) вагітних, яким проводили підготовку до пологів препаратом ПГЕ<sub>2</sub> (традиційна преіндукція). До II клінічної групи — 40 (34,8%) вагітних, яким на тлі підготовки до пологів

препаратом простагландину ПГЕ<sub>2</sub>, застосовували препарати L-аргініну аспартат по 1 г (5 мл) перорально 6 разів на добу. У якості донатору сульфгідрильних груп застосовували L-глутаміл — L-цистеїніл — гліцин по 1 таблетці 3 рази на день (комплексна преіндукція). Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних жінок зі «зрілою» шийкою матки.

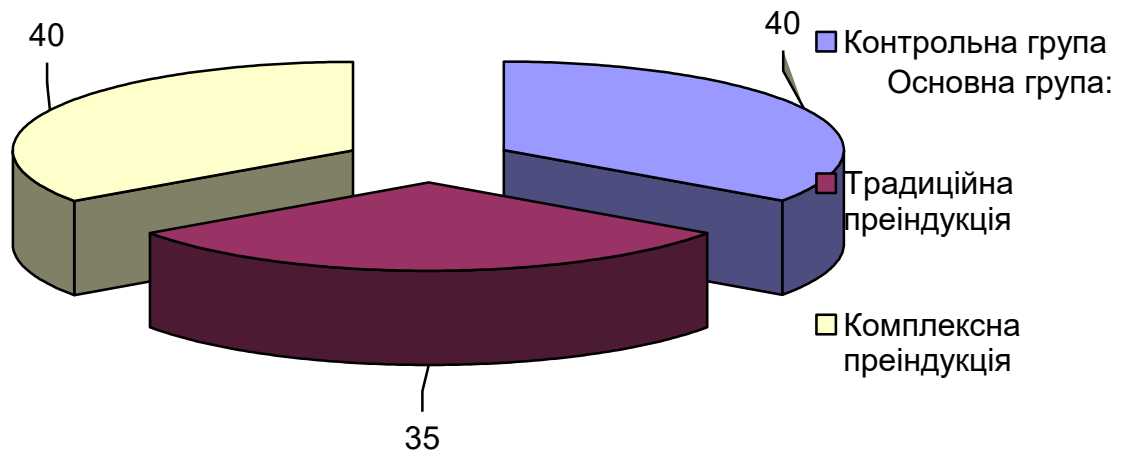


Рисунок 1. Розподіл пацієнток за групами.

Були використані однакові критерії селекції пацієнток, які включали дані аналізу загальноклінічного та акушерського обстеження, спостереження за станом плода. У комплексі обстеження всім вагітним проводилися клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, імунологічні методи дослідження. Вік обстежених вагітних коливався від 19 до 36 років, найбільша кількість вагітних у віці 21-25 років (40,0%) була в контрольній групі, в основній групі — 31 рік і старше (37,3%) (пізній репродуктивний вік). Нами виявлено особливості становлення менструальної функції в обстежених групах. В основній групі пізнє менархе (14-15 років) зустрічалось в 1,9 раза частіше, ніж у контрольній групі. Порушений менструальний цикл мав місце в 4 рази частіше у вагітних основної групи (23 (30,7%)), ніж у контрольній (3 (7,5%)). При оцінці даних гінекологічного анамнезу першовагітних жінок була виявлена висока частота гінекологічних захворювань, причому в контрольній групі частота даних захворювань у 2 рази нижче, ніж в основній групі. Соматично здорових було в контрольній групі 17 (42,5%), в основній групі —

19 (25,3%). При вивченні анамнезу у вагітних на першому місці виявлені захворювання органів дихання, у 13 (32,5%) — у контрольній групі та в 30 (40,0%) — в основній групі. На другому місці — захворювання серцево-судинної системи (нейроциркуляторна дистонія) — у 2 (5,0%) — у контрольній групі і у 22 (29,3%) пацієнток основної групи. Вегетативна дисфункція: переважання парасимпатичної нервової системи над симпатичною може призводити до порушення «дозрівання» шийки матки. Розлади нервової регуляції взаємозв'язані з ендокринною системою. В основній групі у 21 (28,0%) вагітної відзначена патологія щитоподібної залози, при зміні концентрації гормонів якої змінюється метаболізм естрогенів і, як наслідок, порушується процес «дозрівання» шийки матки.

Аналіз частоти ускладнень теперішньої вагітності виявив, що в 74 (64,3%) жінок обох груп вагітність перебігала з різними ускладненнями, причому в 64 (85,3%) з них ускладнення відзначалися в основній групі.

Таким чином, на цей час накопичено достатню кількість наукових і практичних даних про причини неготовності пологових шляхів до пологів, проте не виявлено предиктори, що дозволяють з великою часткою ймовірності оцінювати готовність організму до пологів, а також недостатньо вивчені взаємовідношення між молекулярними регуляторами, що беруть участь у підготовці шийки матки до пологів.

Принципове значення в генезі «зрілості» шийки матки відводиться внутрішньоклітинним подіям. Нашу увагу було зосереджено на вивченні місця та ролі релаксину в преіндукції пологів, механізмах його регуляторної дії при різних варіантах готовності шийки матки до пологів. Релаксин належить до сімейства гормонів IGF (інсуліноподібний фактор росту), за структурою є поліпептидним гормоном, синтезується в тканинах яєчників і плаценті. Однією з найважливіших фізіологічних функцій релаксину в організмі є забезпечення регуляції репродуктивної системи. Релаксин як гормон — регулятор вагітності, індукує зміни в складі сполучної тканини, регулює процес імплантації, тонус міометрія та пологи [68,72,75,75,163].

Шийка матки є сполучнотканинним утворенням і складається з колагенових волокон і позаклітинного матриксу, до складу якого входять протеоглікани. Молекула протеоглікану складається з двох частин: білкової (протеїни) і полісахаридної (глікозаміноглікани). Глікозаміноглікани підтримують структурну стабільність колагенових волокон, фіксують воду та забезпечують міцність на стиснення. Експериментальними дослідженнями доведено, що релаксин збільшує гідратацію та рівень глікозаміногліканів, що сприяє підтримці пружності та еластичності шийки матки [85,93,113,131,134]. Згідно даних низки досліджень, реалізація ефектів релаксину здійснюється за допомогою різних біологічних механізмів. Один з них реалізується шляхом прямої стимуляції матриксних металопротеїназ (ММП), які беруть участь у деградації колагену I, II і III типів, у результаті цього відбувається розм'якшення, згладжування та відкриття шийки матки. Крім того, релаксин відноситься до вазоактивних біорегуляторів і може змінювати активність трансформуючого фактора росту (поліпептиду, який бере участь в ініціації апоптозу клітин).

Середня концентрація сироваткового релаксину в контрольній групі першовагітних пацієток у терміни гестації 38-40 тижнів зі «зрілою» шийкою матки становила  $361,8 \pm 38,4$  пг/мл, що в 1,7 раза перевищувало аналогічний показник в основній групі першовагітних з «незрілою» шийкою матки —  $208,9 \pm 27,6$  пг/мл. Високий рівень релаксину, імовірно, є необхідним і достатнім для підготовки шийки матки. Низький рівень релаксину в основній групі вагітних з «незрілою» шийкою матки може гальмувати процес розкриття шийки матки. Достовірні відмінності вмісту релаксину між групами підтверджують його роль у патогенезі кожного варіанта готовності шийки матки до пологів, а також дозволяють розцінювати сироватковий релаксин в якості предиктора біологічної готовності організму до пологів і прогностичного маркера ефективності преіндукції пологів.

Ураховуючи, що підготовка організму жінки до пологів відбувається в умовах ремоделювання шийки матки, її структурних компонентів, проведені

біохімічні дослідження, які характеризують стан обміну сполучної тканини у вагітних з різним ступенем «зрілості» шийки матки.

Біохімічні дослідження дозволили встановити, що «зрілість» шийки матки тісно асоційована зі ступенем зміни структурних компонентів шийки матки.

У вагітних контрольної групи виявлено підвищення метаболічної активності сполучної тканини, що відображалося у викиді гідроксипроліну ( $199,0 \pm 20,3$  мг/доб.), це свідчить на користь порушень обміну головного компонента екстрацелюлярного матриксу колагену, який забезпечує еластичність сполучної тканини. Однак, у метаболізмі сполучної тканини в контрольній групі спостерігалось два феномена. Перший пов'язаний з деструктивними процесами, про що свідчить екскреція вільного гідроксипроліну ( $111,3 \pm 11,5$  мг/доб.). Другий — з припиненням утворення «молодого» колагену, про що свідчить базальний рівень пов'язаного гідроксипроліну ( $52,2 \pm 10,4$  мг/доб.). Також у вагітних контрольної групи виявлено підвищення добової екскреції із сечею загальних ГАГ в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). Виявлені зміни підтверджують факт підвищення катаболізму міжклітинної речовини сполучної тканини.

Таким чином, отримані результати в контрольній групі можна розглядати з позицій біохімічної перебудови шийки матки при її «дозріванні».

У вагітних основної групи з «незрілою» шийкою матки при вивченні показників метаболізму сполучної тканини відзначені істотні зміни інтенсивності показників метаболізму в бік зниження рівнів вільного та загального гідроксипроліну порівняно з контрольною групою вагітних. Рівні ГАГ були достовірно нижче, ніж аналогічні в контрольній групі. Низькі показники загальних глікозаміногліканів свідчать про підвищений біосинтез макромолекул матриксу сполучної тканини та про зниження їх вивільнення у відповідних структурних одиницях тканини шийки матки. Отримані

показники свідчать про низьку метаболічну активність сполучної тканини шийки матки, що характерна для «незрілої» шийки матки.

На тлі високого рівня релаксину в контрольній групі вагітних пацієнок виявлена активація протеолітичних ферментів (ММП), необхідних для регуляції процесів деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу при підготовці шийки матки до пологів. Матриксні металопротеїнази деградують білки позаклітинного матриксу, такі як типи I, III і колаген IV, фібронектин і ламінін. Ці білки забезпечують розтягування та міцність мембран, а також утворюють нішу в мембранах для клітинної адгезії.

Аналіз вмісту ММП в обстежених вагітних показав достовірне підвищення концентрації ММП-1 і ММП-9 у жінок контрольної групи —  $10,8 \pm 1,7$  нг/мл і  $113,4 \pm 12,1$  нг/мл відповідно, порівняно з показниками основної групи —  $6,8 \pm 0,8$  нг/мл і  $92,7 \pm 9,3$  нг/мл. Таким чином, у процесі «дозрівання» шийки матки відзначається підвищення концентрації рівня ММП-1 в 1,6 раза, ММП-9 в 1,2 раза.

У роботі вивчали рівень і співвідношення між матриксними металопротеїназами і їх тканинними інгібіторами (ТІМП) у сироватці крові, оскільки їх синергічна дія забезпечує деградацію позаклітинного матриксу. Співвідношення про- і антипротеолітичної активності характеризувалося посиленням протеолітичної активності ММП у процесі «дозрівання» шийки матки, про що свідчить високий індекс співвідношення ММП-9/ТІМП-1 в контрольній групі ( $12,6 \pm 1,3$ ).

На цей час великий інтерес викликає вивчення ролі ендогенних медіаторів міжклітинної взаємодії — цитокінів, що забезпечують перебіг низки фізіологічних функцій в організмі, до яких можна віднести й підготовку організму до пологів.

«Дозрівання» шийки матки — це активний біохімічний процес, одним з механізмів якого є інфільтрація шийки матки клітинами лейкоцитарного ряду й синтез широкого спектра прозапальних цитокінів, які разом з релаксином є важливими регуляторами продукції матриксних металопротеїназ. Крім того,

відомо, що прозапальні цитокіни, впливаючи на макрофаги, викликають їх активацію, що у свою чергу, призводить до секреції ММП-1 [27,69,132,182,234].

Результати дослідження сироватки крові в групі першовагітних з «незрілою» шийкою матки свідчать про те, що динаміка показників клітинних біорегуляторів відрізнялася від такої в жінок контрольної групи. Сироватковий уміст вивчених прозапальних цитокінів був статистично значимо вище у вагітних зі «зрілою» шийкою матки. Так, у вагітних контрольної групи вміст ІЛ-1 $\beta$  в 3,1 раза був вище за аналогічний показник в основній групі. Уміст ІЛ-6 контрольній групі був у 3,9 раза вище показників основної групи. Уміст ІЛ-8 в контрольній групі в 1,3 раза перевищував показники основної групи. Рівень ФНП- $\alpha$  — в 3,5 раза перевищував показник в основній групі. Ураховуючи той факт, що ФНП- $\alpha$  є одним із цитокінів опосередковано контролюючих відкриття кальцієвих каналів в клітинах, зниження його вмісту в групі вагітних з «незрілою» шийкою матки змінює фізіологічне співвідношення поза- і внутрішньоклітинного кальцію, тим самим, можливо, приводячи до відсутності готовності шийки матки до пологів. Крім того, з огляду на індукуючий вплив ІЛ-1 $\beta$  на активність NO-синтетази (основного ферменту біосинтезу оксиду азоту) можна вважати, що достовірне його зниження ( $p < 0,05$ ) при «незрілій» шийці матки сприяє зменшенню активності ферменту.

Особливістю вмісту ТФР- $\beta$  у сироватці крові вагітних з «незрілою» шийкою матки було достовірне підвищення його концентрації у 2,8 раза порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Підвищення концентрації ТФР- $\beta$ , що чинить протилежну (інгібуючу) дію на NO-синтетазу, підсилює ефект ІЛ-1 $\beta$ , а також сприяє зниженню продукції оксиду азоту [77,90,95,245]. Відомо також, що ТФР- $\beta$  індукує активність ферменту аргінази. Отже, підвищення кількості цього ферменту призводить до падіння рівня L-аргініну, який є субстратом для NO-синтетазної реакції.

З нашої точки зору, різноспрямовані зміни ТФР- $\beta$  і ІЛ-1 $\beta$  — підвищення першого та зниження другого — є однією з причин низької генерації оксиду азоту в результаті зниження активності NO-синтетази під дією цих цитокінів. Отримані результати можуть допомогти в розумінні механізмів підготовки організму до пологів, а також підтримують гіпотезу про участь прозапальних медіаторів у дозріванні шийки матки.

Ураховуючи, що в регуляції фізіологічних процесів підготовки організму жінки до пологів важливу роль відіграють амінокислоти, ми проаналізували вміст амінокислот, що беруть участь у формуванні релаксину в сироватці крові.

Аналіз показав, що вміст амінокислот у сироватці крові вагітних з «незрілою» шийкою матки змінюється, але неоднотипно. Так, у підвищеній кількості представлена глутамінова кислота, яка здійснює взаємозв'язок азотистого та енергетичного обміну, зміна її рівня впливає на стан метаболізму в клітинах і тканинах. Уміст цистеїну знижено в 1,8 раза порівняно з контрольною групою. Ця амінокислота, маючи метаболічні функції, бере участь в антиоксидантних процесах, має мембранопротекторні властивості, підсилює анаболічні процеси в клітині. Уміст гістидину був достовірно підвищеним порівняно з контрольною групою. Підвищення кількості гістидину може супроводжуватися підвищенням продукції гістаміну, що має вазоконстрикторні властивості. Достовірне підвищення тирозину в основній групі може свідчити про активність енергетичних й обмінних процесів у мембранах клітин. При неготовності організму до пологів формується гіпоаміноацидемія, за рахунок зниження вмісту низки глікогенних амінокислот (аспарагінової, гліцину). Збіднення фонду основної сірковмісної амінокислоти — гліцину, що володіє нейромедіаторними та імуномодулюючими ефектами, може призводити до зниження вмісту простагландинів, потенціювати утворення тромбоксану та здійснювати стимуляцію вазоконстрикторних факторів [154,157,159,199,212].



Таким чином, наявний амінокислотний дисбаланс відображає зміни активності обмінних процесів на регуляторному рівні, що свідчить про зниження активності основних метаболічних процесів, що регулюють біосинтез білка та високоактивні біологічні речовини. Метаболічні порушення можуть бути передумовою для розвитку структурно-функціональних змін на етапі підготовки шийки матки до пологів, що диктує необхідність розробки нових підходів до метаболічної корекції амінокислотного дисбалансу при підготовці організму вагітної до пологів.

Ураховуючи особливості патогенетичних механізмів «дозрівання» шийки матки в першовагітних жінок, нами був розроблений комплексний підхід до преіндукції пологів, який забезпечує близький до фізіологічного процесу «дозрівання» шийки матки.

Загальним для всіх пацієнток було проведення преіндукції препаратом ПГЕ<sub>2</sub>, згідно клінічної настанови «Преіндукція та індукція пологів», розробленої Державним експертним центром МОЗ України, 2017 р.

Комплексний патогенетичний підхід полягав у тому, що на тлі традиційної преіндукції вагітним призначали препарати L-аргініну аспарат по 1 г (5 мл) перорально 6 разів на добу. Активна діюча речовина препарату — аргінін — незамінна амінокислота, має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну процесів енергозбереження, відіграє певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі. Аргінін є субстратом для NO-синтетази — ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат пригнічує синтез ендотеліну-1, який є сильним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язових клітин судинної стінки.

У якості донатору сульфгідрильних груп застосовували L-глутаміл — L-цистеїніл—гліцин.

Для порівняння ефективності преіндукції першовагітних з «незрілою» шийкою матки в динаміці проводилася оцінка ступеня «зрілості» шийки

матки, варіанти розвитку пологової діяльності та клінічного перебігу пологів, а також вивчених біохімічних й імунологічних показників. Критеріями позитивної оцінки ефективності преіндукції вважалися поліпшення стану шийки матки до ступеня «зріла», розвиток регулярної пологової діяльності, фізіологічного перебігу та результату пологів, динаміка біохімічних й імунологічних показників.

Використання комплексної преіндукції дозволило поліпшити ступінь «зрілості» шийки матки. Виявлена ефективність комплексної преіндукції «незрілої» шийки матки обумовлена механізмом дії препаратів на різних рівнях, що має низку переваг порівняно із застосуванням місцево аналогом простагландину  $E_2$ . ПГЕ<sub>2</sub>, будучи препаратом локальної дії, переважно впливає на шийку матки через посилення міграції нейтрофілів і продукції ІЛ-8, у результаті цього підвищується синтез колагенази та відбувається деградація колагену.

Так, на тлі застосування комплексної преіндукції пологів кількість вагітних з «незрілою» шийкою матки зменшувалася, тим самим збільшувалася кількість пацієнок, що мають «зрілу» шийку матки. Через шість годин від початку преіндукції «зріла» шийка матки зустрічалася у II групі вагітних в 2,0 раза частіше (у 4 (10,0%)) вагітних, ніж у I групі — 2 (5,7%). Через 12 годин «зріла» шийка матки мала місце у 22,8% пацієнок I групи і у 27,5% — II групи, що було в 1,4 раза частіше, ніж у вагітних I групи. Протягом 24 годин від початку преіндукції «зріла» шийка матки зустрічалася в 55,0% вагітних II групи, що в 1,5 раза частіше, ніж у I групі. Таким чином, ефективність запропонованої комплексної преіндукції пологів в 1,5-2,0 раза перевищує традиційну відносно динаміки ступеня «зрілості» шийки матки.

Аналізуючи варіанти розвитку пологової діяльності на тлі преіндукції пологів в I групі вагітних, спонтанна пологова діяльність розвинулася у 23 (65,7%), у II групі — у 33 (82,5%) вагітних, що було в 1,5 раза частіше, ніж в I групі. Спонтанна пологова діяльність в обох групах в максимальній кількості

випадків розвинулася протягом 24 годин, у I групі у 15 (42,9%) пацієнток, у II групі — у 22 (55,0%) пацієнток.

Також слід зазначити, що після комплексної підготовки шийки матки пологи через природні пологові шляхи відбулися у II групі у 33 (82,5%) пацієнток, що було достовірно більше, ніж у I групі (65,7%). В ургентному порядку шляхом операції кесарів розтин було розроджено — 10 (28,6%) жінок I групи, що в 1,7 раза перевищувало частоту оперативного розродження пацієнток II групи (6 (15,0%)). Причому частота ургентного кесаревого розтину корелювала зі ступенем зрілості шийки матки: при «зрілій» шийці матки становила 12,5%, при «недостатньо зрілій» шийки матки — 18,8% і була найбільшою при «незрілій» — 43,8%.

При детальному аналізі динаміки пологового процесу було виявлено, що після традиційної преіндукції передчасний розрив плодових оболонок спостерігався у 2,7 раза частіше в пацієнток I групи. У більшості пацієнток I і II групи спостерігалось раннє вилиття навколоплідних вод (54,3%; 62,5% відповідно за групами). Своєчасне вилиття навколоплідних вод спостерігалось в 10 (25,0%) пацієнток II групи, що було у два рази частіше, ніж у пацієнток I групи. Крім того, середня тривалість безводного періоду була в 1,4 раза коротше в пацієнток II групи порівняно з пацієнтками I групи. У зв'язку з передчасним розривом плодових оболонок і вилиттям вод 5 (14,2%) жінкам I групи проведено пологозбудження і 1 (2,5%) — II групи. Таким чином, частота пологозбудження при передчасному розриві плодових оболонок після традиційної преіндукції була в 5,0 раза вище порівняно з застосуванням комплексної преіндукції. Загальна тривалість пологів у жінок II групи склала  $8,7 \pm 1,2$  години, в I групі —  $9,2 \pm 1,35$  години.

Переважаючими показаннями до розродження шляхом кесаревого розтину в I групі вагітних були аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Частота оперативних розроджень у зв'язку з аномаліями пологової діяльності зустрічалася в 11,4-5,0% випадків у

пацієнток I та II груп, у пацієнток I групи в 11,4% випадків показанням до кесаревого розтину було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. При цьому, відсоток оперативного розродження за показаннями з боку плода був однаковим і становив у I групі 5,7%, у II — 5,0%. Аналізуючи випадки акушерського травматизму в породіль обстежуваних груп, виявлено, що розриви шийки матки зустрічалися у II групі в 1,5 раза рідше (5,0%), щодо I групи (8,5%). Ручне обстеження порожнини матки у зв'язку із затримкою частин посліду виконано в 3 (8,5%) породіль I групи. Середній об'єм крововтрати під час пологів у пацієнток I групи становив  $321,7 \pm 10,5$  мл, у II групі —  $306,6 \pm 9,5$  мл і був фізіологічним. У структурі ускладнень післяпологового періоду в жінок II групи в 1,5 раза рідше реєструвалася субінволюція матки, ніж у породіль I групи.

Таким чином, при комплексній преіндукції пологів значно знижується частота оперативного розродження за рахунок зменшення випадків аномалій скорочувальної діяльності матки та відсутності випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, рідше реєструється акушерський травматизм. При цьому при традиційній преіндукції збільшується частота передчасного вилиття навколоплідних вод, що в подальшому призводить до зростання пологозбудження, аномалій пологової діяльності, післяпологових ускладнень.

При оцінці перинатальної захворюваності новонароджених у жінок I і II груп виявлено, що такі прояви пологового травматизму як перелом ключиці, кефалогематома, церебральна ішемія, пов'язані з ускладненим перебігом пологів, зустрічалися в обох групах в одиничних випадках. Усі діти виписані додому в задовільному стані. Більшість новонароджених народилися з оцінкою за шкалою Апгар 7 і більше балів: у I групі — 32 (91,4%), у II групі — 38 (95,0%). Середня маса новонароджених становила в I групі —  $3490,31 \pm 51,31$  г, у II групі —  $3517,71 \pm 39,17$  г. У II групі двоє дітей народилося в стані асфіксії легкого ступеня з оцінкою за шкалою Апгар 6-7 балів. В одному випадку діагностовано дистрес плода, пов'язаний з обвиттям

пуповини, у зв'язку із цим пацієнтка розроджена оперативно. У другому випадку під час пологів діагностовано слабкість пологової діяльності, проводилася стимуляція пологової діяльності окситоцином з позитивним ефектом. Через п'ять хвилин після народження обидва новонароджених оцінені за шкалою Апгар у 7 балів. У I групі троє дітей народилося з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині — 6 балів. Причиною асфіксії новонароджених став дистрес-синдром плода при наявності обвиття пуповини навколо шиї (одно- або дворазового), у зв'язку із цим двоє дітей вилучені ургентно шляхом операції кесарів розтин. В одному випадку в кінці другого періоду пологів проведена епізіотомія.

Таким чином, своєчасна патогенетично обґрунтована преіндукція пологів призводить до народження більшості дітей у задовільному стані.

Ефективність преіндукції багато в чому визначається вихідним станом шийки матки. Найбільш часто застосовується оцінювальна шкала зрілості шийки матки — шкала Bishop, є пальпаторною та суб'єктивною. На цей час дати об'єктивну та максимально точну характеристику стану шийки матки дозволяє трансвагінальне ехографічне дослідження. Усім вагітним проводили ультразвукову біометрію та ехографію шийки матки, доплерометричне дослідження кровотоку в маткових артеріях і її низхідних гілках. Довжина цервікального каналу в I групі становила  $24,2 \pm 3,4$  мм, у II групі —  $37,2 \pm 2,4$  мм. Ширина цервікального каналу, за даними ехографічного дослідження, становила в I групі — 8 мм, в II групі — 12 мм. У 34 (85,0%) вагітних I групи внутрішнє вічко шийки матки було відкрите, форма внутрішнього вічка була V-подібна або U-подібна, у 22 (29,3%) пацієнток II групи також внутрішнє вічко було відкрите, у 53 (70,7%) — внутрішнє вічко замкнуте, T-подібної форми.

Ураховуючи патофізіологічний зв'язок, імунологічно детермінованих змін, що відбуваються в шийці матки перед пологами з характером маточного кровотоку під кінець вагітності, вивчення особливостей гемодинамічних характеристик шийкового кровотоку відіграє важливу роль

у прогнозуванні настання термінових пологів. Ультразвукова доплерометрична оцінка гемодинамічних параметрів шийки матки дозволяє встановити особливості кровопостачання «зрілої» шийки матки у вагітних, до яких відносяться посилення артеріального кровотоку в низхідних відділах маткової артерії та стромальних судинах шийки матки й уповільнення швидкостей кровотоку венозних судин. При цьому заслуговують на увагу дослідження, які свідчать про ініціації ролі імуностимуляції в процесах неоваскуляризації та кровопостачання під час вагітності. У зв'язку із цим вивчені показники кровотоку в судинах, що кровопостачають шийку матки, дозволяють оцінювати їх як об'єктивних маркерів допологових перетворень.

При вивченні характеру метаболічних процесів на тлі преіндукції через 6 і 12 годин виявлені істотні зміни інтенсивності показників метаболізму сполучної тканини. На тлі традиційної преіндукції експресія вільного гідроксипроліну через 6, 12 годин на 2,0-2,7 раза зростала порівняно з групою жінок до лікування, але була достовірно в 2,1-2,8 раза нижче, ніж показники в контрольній групі. Показник вмісту загального гідроксипроліну зростав через 6 годин на 1,2, через 12 годин — в 1,6 раза порівняно з показниками до преіндукції. Наявність оксипролінурії свідчить про превалювання катаболічних процесів над анаболічними в процесі обміну колагену.

Добова екскреція загальних ГАГ через 6, 12 годин після преіндукції також підвищена в 1,6-1,9 раза порівняно з показниками до лікування, причому через 12 годин уміст загальних ГАГ у добовій сечі відповідає значенням контрольної групи.

На тлі проведеної комплексної преіндукції виявлено, що вже через 6 годин метаболічна активність сполучної тканини достовірно зростала, через 12 годин від початку преіндукції, сягаючи рівня екскреції в контрольній групі ( $p > 0,05$ ). Екскреція зв'язаного оксипроліну знижувалася на 19% і 24% порівняно з показниками до лікування. Отримані дані свідчать про посилення катаболічних процесів у процесі обміну колагену.

Імунологічні зміни є чинниками, що ведуть до зміни метаболічних процесів шийки матки, сприяють її дозріванню з подальшим розвитком пологової діяльності.

При аналізі вмісту цитокінів відзначалося зростання в сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) як в результаті традиційної, так і комплексної преіндукції, порівняно з показниками до лікування. Особливо звертало увагу підвищення через 6, 12 годин у сироватці крові рівня ІЛ-8 — хемокіну, значення цього показника були вище ніж у контрольній групі. При аналізі показників цитокінового статусу в результаті традиційної та комплексної преіндукції нормалізувалися показники прозапальних цитокінів, порівняно з показниками до лікування. Виявлені зміни свідчать про досить ефективні дії традиційної та комплексної преіндукції на імунні реакції організму. Виражене зниження ТФР- $\beta$  у сироватці крові після комплексної преіндукції, з поліпшенням ступеня «зрілості» шийки матки (концентрація знизилася від  $330,6 \pm 32,2$  до  $110,6 \pm 9,9$  пг/мл) призводить до посилення експресії протеолітичних ферментів, а також свідчить про підвищення рівня L-аргінази, субстрату для NO-синтезної реакції.

Таким чином, розглядаючи механізми внутрішньо- і міжклітинних взаємодій релаксину на стан готовності пологових шляхів до пологів, можна зробити висновок, що релаксин сприяє «дозріванню» шийки матки шляхом регуляції послідовних процесів деградації та ремоделювання колагену шляхом стимуляції матриксних металопротеїназ. Ефект релаксину здійснюється через активацію трансформуючого фактора росту (ТФР- $\beta$ ), бере участь в ініціації апоптозу клітин та активації ферменту аргінази. У свою чергу підвищення активності аргінази призводить до падіння рівня L-аргініну, який є субстратом для NO-синтезної реакції та зменшення продукції оксиду азоту.

Ефект релаксину, пов'язаний з впливом на кальцієвий баланс у клітині, підтримується протизапальним цитокіном ФНП- $\alpha$ , знижена кількість якого

опосередковано блокує контрактильну здатність матки. Різностямовані зміни вмісту ТФР- $\beta$  і ІЛ-1 $\beta$  також є факторами низької генерації оксиду азоту в результаті зниження активності NO-синтетази під дією цих цитокінів. Прозапальні цитокіни (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6), викликаючи активацію макрофагів, приводять до секреції металопротеїназ.

Аналіз вмісту в сироватці крові амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину, на тлі традиційної преіндукції через 6, 12 годин виявив, що вміст амінокислот не змінюється. а наявні порушення обмінних процесів вимагають відповідної корекції амінокислотного дисбалансу під час підготовки організму до пологів. У результаті комплексної преіндукції нормалізація амінокислотного дисбалансу полягала в наступному: нормалізувався вміст аспарагінової кислоти, що відіграє важливу роль в азотистому обміні. Кількість глютамінової кислоти, що бере участь в енергетичному обміні, також представлена в підвищеній кількості. Так як ці амінокислоти здійснюють узаємозв'язок азотистого й енергетичного обмінів, зміна їх рівня впливає на стан метаболічних процесів у тканинах. Нормалізація цистеїну до рівня контрольних значень свідчить про активацію антиоксидантних процесів в організмі, а також про підвищення простагландинів в організмі жінки. Підвищення вмісту гліцину чинить антистресорну, заспокійливу дію, а також є складовою частиною глутатіону, допомагає захистити організм від дії вільних радикалів.

Отримані результати дослідження дозволили розширити сучасні уявлення про механізми підготовки організму до пологів, а також вибрати ефективні методи преіндукції пологів.



## ВИСНОВКИ

1. Біологічна готовність організму вагітної до пологів відіграє значущу роль у забезпеченні сприятливих перинатальних наслідків та визначає критерії пре- і індукції пологів у патологічних акушерських ситуаціях. Факторами ризику, що впливають на готовність шийки матки до пологів у першовагітних жінок, є наявність пізнього репродуктивного віку (40,0%), обтяженого гінекологічного анамнезу (80,0%), нейроендокринної патології (69,3%), вегетативної дисфункції (29,3%), ускладненого перебігу вагітності (33,3%).
2. Релаксин є важливим фактором у підготовці організму вагітної до пологів. Рівень релаксину в сироватці крові в першовагітних жінок що мають «зрілу» шийку матки, у 1,7 раза вище ( $361,8 \pm 38,4$  пг/мл), за аналогічний показник у жінок з «незрілою» шийкою матки ( $208,9 \pm 27,6$  пг/мл), це є одним з механізмів, що регулюють процеси ремоделювання шийки матки перед пологами.
3. Метаболічні сполучнотканинні порушення характеризуються з одного боку, деструктивними процесами, про що свідчить експресія вільного гідроксипроліну ( $111,3 \pm 11,5$  мг/добу), з іншого — припинення утворення «молодого» колагену, про що свідчить базальний рівень зв'язаного гідроксипроліну ( $52,2 \pm 10,4$  мг/добу), і підвищення катаболізму міжклітинної речовини (збільшення експресії із сечею загальних ГАГ в 1,8 рази).
4. Релаксин є регулятором продукції протеолітичних ферментів, прозапальних цитокінів. Імунно-біологічними предикторами настання пологів є вміст релаксин-залежних матриксних металопротеїназ та прозапальних цитокінів, що характеризують посилення протеолітичної активності в кінці гестаційного процесу. У вагітних зі «зрілою» шийкою матки відзначається підвищення концентрації ММП-1 в 1,6 раза, ММП-9 в

1,2 раза та зниження ТІМП-1 в 1,5 рази; підвищення ІЛ-1 $\beta$  в 3,1 раза, ІЛ-6 в 3,9 раза, ІЛ-8 в 1,3 раза, ФНП- $\alpha$  в 3,5 раза та прогресивне зниження в 2,8 раза ТФР- $\beta$ .

5. Дисбаланс амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину, призводить до метаболічних, структурних та функціональних змін у шийці матки та характеризується гіпоаміноацидемією, гіперглутеїнемією, зменшенням вмісту цистеїну та гліцину в 1,8 рази, достовірним підвищенням гістидину та тирозину.
6. Розроблений комплексний патогенетично обґрунтований метод преіндукції пологів у першовагітних з «незрілою» шийкою матки є ефективним і безпечним, про що свідчить: поліпшення стану шийки матки в 55,0% вагітних; розвиток регулярної пологової діяльності протягом 12 годин у 27,5% вагітних, до 24 годин — у 55,0% вагітних, зниження частоти оперативного розродження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для поліпшення перинатальних наслідків, пов'язаних з порушенням біологічної готовності організму до пологів, рекомендовано виділяти вагітних груп ризику: первістки 30 років і старше з обтяженим гінекологічним і соматичним анамнезом, ускладненим перебігом вагітності.
2. Рекомендовано визначення релаксину, ММП-1, 9, прозапальних цитокінів у сироватці крові як предикторів настання спонтанних пологів. При цьому значення релаксину  $208,9 \pm 27,6$  пг/мл дозволяє діагностувати «незрілу» шийку матки, що слід враховувати при визначенні тактики преіндукції пологів.
3. Рекомендовано визначення рівня сироваткового вмісту амінокислот, які беруть участь у формуванні релаксину як прогностичних маркерів вибору методу преіндукції пологів.
4. Для підвищення ефективності преіндукції пологів рекомендовано використовувати розроблену комплексну схему із застосуванням препаратів ПГЕ<sub>2</sub>, L-аргініну аспартат по 1 г (5 мл) 6 разів на добу, у якості донатору сульфгідрильних груп — L-глутаміл — L-цистеїніл — гліцин по 1 таблетці 3 рази на добу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко ВВ, Капленко ОВ. Адренергические средства в акушерской практике. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2000. 271 с.
2. Абрамченко ВВ. Активное ведение родов: руководство для врачей. 2-е изд., испр. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2003. 663 с.
3. Абрамченко ВВ. Окситоцин и репродуктивная система женщины. Акушерство и гинекология. 1993;(2):5-7.
4. Абрамченко ВВ. Родовая деятельность и ее регуляция. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2006. 386 с.
5. Авраменко ТВ, Мошич АП. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Вибуркол для подготовки шейки матки к родам и профилактики аномалий родовой деятельности. Здоровье женщины. 2016;(7):73-9.
6. Анциферова ЮС, Кудряшова АВ, Посисеева ЛВ, Панова ИА, Малышкина АИ, Фетисова ИН. Иммунологическая загадка беременности: монография. Сотникова НЮ, редактор. Иваново; 2005. 275 с.
7. Баев ОР, Калинина ЕМ. Применение мифепристона в акушерской практике. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004;3(4):80-4.
8. Баев ОР. Подготовка шейки матки к родам. Фарматека. 2010;(14):31-6.
9. Бенсон Дж, Патерсон Дж. Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биохимии и медицине. В: Овчинников ЮА, редактор. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. Москва: Мир; 1974. с. 9-84.
10. Бенюк ВО, Никонюк ТР. Комплексний підхід до лікування слабкості пологової діяльності у роділь з патологічним перебігом прелімінарного періоду (Оглядова стаття). Здоровье женщины. 2016;(9):11-5.

11. Бербець АМ. Зміни сну, гормонального балансу та цитокінового профілю у вагітних з плацентарною недостатністю. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;(1):20-5.
12. Білковська ЮП, Сергєєва НС, Комарь ДГ, Сідлецька ДВ, Гайдук ЮІ, Данилко МР. Сучасні уявлення про механізми регуляції скорочення матки, а також гемодинамічні зміни шийки матки до та під час пологів. Молодий вчений. 2017;(4):191-4.
13. Бондаренко ОН, Галстян ГР, Кузнецова ТВ, Кобылянский АГ, Анциферов МБ. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией. Проблемы эндокринологии. 2004;50(1):3-9
14. Брехман ГИ. Шейка матки: преобразование в связи с родовым процессом. Жіночий Лікар. 2010;(6):5-11.
15. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Жук СІ, Прядко НГ. Сучасні підходи до преіндукції та індукції пологів, засновані на доказах. Здоровье женщины. 2016;(3):24-8.
16. Воскресенский СЛ, Федорков АЧ. Уровни цитокинов TNF $\alpha$  и IL-6 в цервикальной слизи во время беременности и родов. Мать и дитя. Материалы 9-го Всероссийского научного форума; 2007 Окт 2-5; Москва. Москва; 2007. с. 43.
17. Гадиева ФГ. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2001;(1):11-3.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Данилова ЮА, переводчик. Москва: Практика; 1999. 459 с.
19. Грищенко ВІ, Щербина МО, редактори. Акушерство і гінекологія: підручник. Київ: Медицина; 2011. 2 кн.
20. Грищенко ОВ, Мамедова СШ. Клінічне значення та фактори ризику слабкості пологової діяльності. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;20(2):37-41.

21. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология: пособие. Киев; 2010. 552 с.
22. Жук СІ, Пехньо НВ, Марущак ОВ. Роль преіндукції під час проведення індукованих пологів. Здоровье женщины. 2015;(3):66-70.
23. Жук СІ, Прядко НГ, Жилка НЯ. Сучасні аспекти використання міфепристону в передіндукції та індукції пологів. Здоровье женщины. 2015;(9):65-70.
24. Камінський ВВ, Ліщицина ОМ, Вдовиченко ЮП, Вдовиченко СЮ, Дудіна ОО, Жабченко ІА, та ін.; Державний експертний центр МОЗ України. Преіндукція та індукція пологів: клінічна настанова. Київ; 2017. 54 с.
25. Карасева АЭ, Киселев ВД, Фадеева НИ. Психологические особенности женщин с диагнозом слабости родовых сил. Акушерство и гинекология. 2001;(1):44-5.
26. Клінічні настанови Квінсленда: Індукція пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;(1):31-55.
27. Кореновский ЮВ, Синельникова ЛМ, Фильчакова ОН, Шабалина ЮВ, Ершова ЕГ, Фадеева НИ, и др. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012;(5-2):146-9.
28. Корсак ВВ, Пацкань П. Альтернативні методи преіндукції пологів. Україна. Здоров'я нації. 2017;(2):45-8.
29. Кравченко ОВ. Прогностичні фактори ефективності преіндукційної підготовки шийки матки до пологів міфепристоном. Здоровье женщины. 2018;(1):40-3.
30. Кравченко ОВ. Сучасні підходи до преіндукційної підготовки шийки матки до пологів міфепристоном. Репродуктивна ендокринологія. 2018;(1):55-8.

31. Краснопольский ВИ, Логутова ЛС, Петрухин ВА, Буянова СН, Попов АА, Чечнева МА, и др. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы. Акушерство и гинекология. 2012;(1):4-8.
32. Краснопольский ВИ, Радзинский ВЕ, Башмакова НВ, Гафиатуллина ФИ, Кирбасова НП, Ковалев ВВ, и др. Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология. Москва; Медиабюро Status Praesens: 2010. 16 с.
33. Краснопольский ВИ, Радзинский ВЕ, Логутова ЛС, Ордянц ИМ, Гаспарян НД, Фаткуллин ИФ, и др. Программированные роды у женщин с высоким перинатальным риском: информационное письмо. Москва: Status Praesens; 2009. 31 с.
34. Кузнецова ЛА, Федин АН, Чистякова ОВ, Плеснева СА, Шпаков АО, Перцева МН. Об участии аденилатциклазного сигнального механизма в расслабляющем действии релаксина и инсулина на мышцы матки и трахеи крысы и на миометрий человека. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2006;92(7):863-71.
35. Кузьминых ТИ, Айламазян ЭК. Подготовка беременных к родам. Санкт-Петербург: Н-Л; 2007. 36 с.
36. Кулаков ВИ, Серов ВН, редакторы. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Москва: Литтерра; 2015. 719 с.
37. Маркін ЛБ, Гичка НМ. Біофізичні параметри функціональної системи матка–плацента–плід при фізіологічному перебігу латентної фази першого періоду передчасних пологів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;(1):86-9.
38. Маркін ЛБ, Попович ОІ. Особливості формування біологічної готовності до пологів у вагітних з первинною артеріальною гіпотензією. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(4):50-3.

39. Назаренко ЛГ, Дуброва ЛЮ, Тарусіна ОВ. Окремі актуальні аспекти профілактики патології пологової діяльності в сучасній акушерській практиці (Клінічна лекція). Здоровье женщины. 2016;(10):11-8.
40. Никитина ЛА, Демидова ЕМ, Радзинский ВЕ, Демидов БС, Самоходская ЛМ. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации. Акушерство и гинекология. 2007;(3):5-10.
41. Орлова ЕГ, Ширшев СВ. Молекулярные механизмы адренергического контроля функций фагоцитирующих клеток. Успехи современной биологии. 2004;124(4):342-53.
42. Пауль ГА, Русова ТВ. Определение сульфатированных гликозаминогликанов в моче. Клиническая лабораторная диагностика. 1995;(2):13-4.
43. Петренко ЄВ. Підготовка шийки матки до пологів. З турботою про жінку. 2020;(1):4-11.
44. Посисеева ЛВ, Сотникова НЮ, Анциферова ЮС, Дорофеева НК. Регуляция протеолитической активности периферических нейтрофилов у первобеременных женщин в процессе подготовки организма к родам. Акушерство и гинекология. 2011;(5):29-32.
45. Радзинский ВЕ. Акушерская агрессия, Москва: Status Praesens; 2017. 870 с.
46. Рациональне ведення пологів. Сучасні підходи до проведення передіндукції та індукції пологів. Здоровье женщины. 2017;(7):14-5.
47. Савельева ГМ, Курцер МА, Караганова ЕЯ, Бреусенко ЛЕ, Третьякова МВ. Ведение физиологических и осложненных родов. Акушерство и гинекология. 2011;(3):4-10.
48. Савельева ГМ, Шалина РИ, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Курцер МА. Акушерство: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 651 с.
49. Савицкий ГА. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. 2-е изд. Санкт-Петербург: ЭЛБИ; 1999. 111 с.



50. Северин ЕС, редактор. Биохимия: учебник. 5-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 759 с.
51. Сегедій ЛІ. Імунологічне забезпечення фізіологічного перебігу вагітності та імунопатогенетичні аспекти репродуктивних втрат (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;(1):123-8.
52. Серов ВН. Простагландини в акушерской практике. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2001;(1):96.
53. Сидельникова ВМ, Антонов АГ. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 447 с.
54. Сидорова ИС. Физиология и патология родовой деятельности: учебное пособие. Москва: МИА; 2006. 235 с. (Учебная литература для слушателей системы последиplomного образования).
55. Сикал ІМ, Кандиба ЛІ, Снопкова ЛВ, Черепова ВІ. Готовність жінки до пологів з позицій сучасного акушерства. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;(23):70-72.
56. Скрипченко НЯ, Воробйова І., Мазур ТМ, Ткаченко ВБ. Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. Здоровье женщины. 2019;(4):59-63.
57. Скурятіна НГ. Аналіз перебігу вагітності і пологів у жінок із патологією шийки матки. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;(1): 39-43.
58. Тесакова МЛ, Небышинец ЛМ, Мельник ЕВ, Малолеткина ОЛ, Иванчик ГИ. Прогнозирование исхода индукции родов по уровням цитокинов в цервикальном секрете. Охрана материнства и детства. 2013;(2):47-51.
59. Ткачик СЯ. Возможности прогнозирования слабости родовой деятельности. Здоровье женщины. 2016;(1):107-9.
60. Трусков ЮВ, Рябцовский АА. Функциональные состояния плода. Иркутск; 2001. 162 с.
61. Удовицька НО. Фактори, що сприяють розвитку слабкості пологової діяльності. Вісник проблем біології і медицини. 2016;(1):215-7.

62. Хасанов АА, Бакирова ИА. Новые подходы к изучению нарушений сократительной деятельности матки в современном акушерстве. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010;9(1):51-6.
63. Хонина НА, Пасман НМ, Останин АА, Черных ЕР. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности. Акушерство и гинекология. 2006;(2):11-5.
64. Чернуха ЕА. Родовой блок: руководство для врачей. Москва: Триада-Х; 2005. 708 с.
65. Ширшев СВ. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций. Успехи современной биологии. 1993;113(2):230-7.
66. Щурук НВ. Особливості балансу цитокінів у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі в динаміці ускладненої і неускладненої вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;(1):132-6.
67. Abdelaziz A, Mahmoud AA, Ellaithy MI, Abees SH. Pre-induction cervical ripening using two different dinoprostone vaginal preparations: A randomized clinical trial of tablets and slow release retrievable insert. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Aug;57(4):560-6. doi: 10.1016/j.tjog.2018.06.016 PMID: 30122579.
68. Aduloju OP, Akintayo AA, Adanikin AI, Ade-Ojo IP. Combined Foley's catheter with vaginal misoprostol for pre-induction cervical ripening: A randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2016 Dec;56(6):578-84. doi: 10.1111/ajo.12489. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27385377.
69. Aldabe D, Ribeiro DC, Milosavljevic S, Dawn Bussey M. Pregnancy-related pelvic girdle pain and its relationship with relaxin levels during pregnancy: a systematic review. Eur Spine J. 2012 Sep;21(9):1769-76. doi: 10.1007/s00586-012-2162-x PMID: 22310881; PMCID: PMC3459115.
70. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort

- study. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar;169(3):230-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351. PMID: 25621457.
71. Ashford KB, Chavan N, Ebersole JL, Wiggins AT, Sharma S, McCubbin A, et al. Patterns of Systemic and Cervicovaginal Fluid Inflammatory Cytokines throughout Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2018 Apr;35(5):455-462. doi: 10.1055/s-0037-1608677 PMID: 29132178; PMCID: PMC6748037.
72. Baev OR, Rummyantseva VP, Tysyachnyu OV, Kozlova OA, Sukhikh GT. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Oct;217:144-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.038 PMID: 28898687.
73. Bain E, Heatley E, Hsu K, Crowther CA. Relaxin for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 16;(8):CD010073. doi: 10.1002/14651858.CD010073.pub2 PMID: 23949874.
74. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Aug;296(2):167-79. doi: 10.1007/s00404-017-4418-5 PMID: 28585102.
75. Bathgate RA, Halls ML, van der Westhuizen ET, Callander GE, Kocan M, Summers RJ. Relaxin family peptides and their receptors. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):405-80. doi: 10.1152/physrev.00001.2012 PMID: 23303914.
76. Bathgate RAD, Kocan M, Scott DJ, Hossain MA, Good SV, Yegorov S, et al. The relaxin receptor as a therapeutic target - perspectives from evolution and drug targeting. *Pharmacol Ther.* 2018 Jul;187:114-32. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.008 PMID: 29458108.
77. Berghella V, Bellussi F, Schoen CN. Evidence-based labor management: induction of labor (part 2). *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 Aug;2(3):100136. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100136 PMID: 33345875.
78. Bhat G, Williams SM, Saade GR, Menon R. Biomarker interactions are better predictors of spontaneous preterm birth. *Reprod Sci.* 2014 Mar;21(3):340-50. doi: 10.1177/1933719113497285 PMID: 23885102.

79. Blanc-Petitjean P, Carbonne B, Deneux-Tharoux C, Salom M, Goffinet F, Le Ray C; MEDIP study group. Comparison of effectiveness and safety of cervical ripening methods for induction of labour: A population-based study using coarsened exact matching. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 Sep;33(5):313-22. doi: 10.1111/ppe.12569 PMID: 31342567.
80. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, Laudański P, Paszkowski T, Wielgoś M. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. *Ginekol Pol*. 2017;88(4):224-34. doi: 10.5603/GP.a2017.0043 PMID: 28509326.
81. Boulvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001233. doi: 10.1002/14651858.CD001233 PMID: 11687101.
82. Bowen JM, Chamley L, Keelan JA, Mitchell MD. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: roles and regulation during human pregnancy and parturition. *Placenta*. 2002 Apr;23(4):257-73. doi: 10.1053/plac.2001.0782 PMID: 11969336.
83. Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002862. doi: 10.1002/14651858.CD002862 PMID: 11034776.
84. Byrns MC. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:173-81. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.01.015 PMID: 23410596.
85. Cappelletti M, Doll JR, Stankiewicz TE, Lawson MJ, Sauer V, Wen B, et al. Maternal regulation of inflammatory cues is required for induction of preterm birth. *JCI Insight*. 2020 Nov 19;5(22):e138812. doi: 10.1172/jci.insight.138812 PMID: 33208552; PMCID: PMC7710297.
86. Cernaro V, Lacquaniti A, Lupica R, Buemi A, Trimboli D, Giorgianni G, et al. Relaxin: new pathophysiological aspects and pharmacological perspectives for an old protein. *Med Res Rev*. 2014 Jan;34(1):77-105. doi: 10.1002/med.21277 PMID: 23401142.

87. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000 Oct;21(5):514-50. doi: 10.1210/edrv.21.5.0407 PMID: 11041447.
88. Chan WWY, Chaemsaitong P, Lim WT, Tse AWT, Kwan AHW, Leung TY, Sahota DS, Poon LC. Pre-Induction Transperineal Ultrasound Assessment for the Prediction of Labor Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(4):256-67. doi: 10.1159/000489122 PMID: 30121653.
89. Chandran S, Cairns MT, O'Brien M, Smith TJ. Transcriptomic effects of estradiol treatment on cultured human uterine smooth muscle cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Aug 5;393(1-2):16-23. doi: 10.1016/j.mce.2014.05.020 PMID: 24942541.
90. Chau A, Markley JC, Juang J, Tsen LC. Cytokines in the perinatal period - Part I. *Int J Obstet Anesth.* 2016 May;26:39-47. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.12.005 PMID: 26970932.
91. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;148:87-165. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001 PMID: 28662830; PMCID: PMC5548443.
92. Chen V, Sheehan P. Outpatient management of pre-induction cervical ripening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug 26:1-7. doi: 10.1080/14767058.2020.1811665 PMID: 32847436.
93. Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG.* 2016 Feb;123(3):346-54. doi: 10.1111/1471-0528.13456 PMID: 26538408.
94. Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 Aug;301(2):R267-75. doi: 10.1152/ajpregu.00156.2011 PMID: 21613576; PMCID: PMC3154715.

95. Cooley SM, Geary MP, O'Connell MP, McQuillan K, McParland P, Keane D. How effective is amniotomy as a means of induction of labour? *Ir J Med Sci.* 2010 Sep;179(3):381-3. doi: 10.1007/s11845-010-0502-6 PMID: 20509002.
96. Curry TE Jr, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev.* 2003 Aug;24(4):428-65. doi: 10.1210/er.2002-0005 PMID: 12920150.
97. Dagdeviren E, Aslan Çetin B, Aydoğan Mathyk B, Koroglu N, Topcu EG, Yuksel MA. Can uterocervical angles successfully predict induction of labor in nulliparous women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep;228:87-91. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.014 PMID: 29909269.
98. de Miranda E, van der Bom JG, Bonsel GJ, Bleker OP, Rosendaal FR. Membrane sweeping and prevention of post-term pregnancy in low-risk pregnancies: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2006 Apr;113(4):402-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00870.x PMID: 16489935.
99. Deshmukh S, Jungari ML, Shrama U. Use of pg-e 2 gel for cervical ripening in labour induction. *Intern J Cur Res Rev.* 2020;12(14 Special Issue):110-3.
100. Dögl M, Romundstad P, Berntzen LD, Fremgaard OC, Kirial K, Kjøllesdal AM, et al. Elective induction of labor: A prospective observational study. *PLoS One.* 2018 Nov 29;13(11):e0208098. doi: 10.1371/journal.pone.0208098 PMID: 30496265; PMCID: PMC6264859.
101. Du YM, Zhu LY, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG.* 2017 May;124(6):891-9. doi: 10.1111/1471-0528.14256 PMID: 27533177.
102. Dubicke A, Fransson E, Centini G, Andersson E, Byström B, Malmström A, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2010 Mar;84(2):176-85. doi: 10.1016/j.jri.2009.12.004 PMID: 20096464.

103. Durie D, Lawal A, Zegelbone P. Other mechanical methods for pre-induction cervical ripening. *Semin Perinatol.* 2015 Oct;39(6):444-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.07.006 PMID: 26341067.
104. Elmes M, Szyszka A, Pauliat C, Clifford B, Daniel Z, Cheng Z et al. Maternal age effects on myometrial expression of contractile proteins, uterine gene expression, and contractile activity during labor in the rat. *Physiol Rep.* 2015 Apr;3(4):e12305. doi: 10.14814/phy2.12305 PMID: 25876907; PMCID: PMC4425948.
105. Entrican G. Immune regulation during pregnancy and host-pathogen interactions in infectious abortion. *J Comp Pathol.* 2002 Feb-Apr;126(2-3):79-94. doi: 10.1053/jcpa.2001.0539 PMID: 11944996.
106. Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, Nwachukwu CE. Methods for assessing pre-induction cervical ripening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 12;2015(6):CD010762. doi: 10.1002/14651858.CD010762.pub2 PMID: 26068943.
107. Farinelli C, Sheibani L, Wing D. Induction/augmentation of labor In: Norwitz E, Miller D, Zelop C, Keefe D. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology.* Hoboken; 2018. p. 526-43. doi: 10.1002/9781119072980.ch50
108. Feltovich H, House M. Innovative methods of cervical assessment and potential for novel treatment. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Sep;57(3):531-6. doi: 10.1097/GRF.0000000000000049 PMID: 25084285; PMCID: PMC4120240.
109. Geng J, Huang C, Jiang S. Roles and regulation of the matrix metalloproteinase system in parturition. *Mol Reprod Dev.* 2016 Apr;83(4):276-86. doi: 10.1002/mrd.22626 PMID: 26888468.
110. Gilstrap M, Sciscione A. Induction of labor--pharmacology methods. *Semin Perinatol.* 2015 Oct;39(6):463-5. doi: 10.1053/j.semperi.2015.07.009 PMID: 26434613.
111. Goetzl L. Methods of cervical ripening and labor induction: pharmacologic. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Jun;57(2):377-90. doi: 10.1097/GRF.0000000000000024 PMID: 24614812

112. Goldsmith LT, Weiss G, Palejwala S, Plant TM, Wojtczuk A, Lambert WC, et al. Relaxin regulation of endometrial structure and function in the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 30;101(13):4685-9. doi: 10.1073/pnas.0400776101 PMID: 15070778; PMCID: PMC384807.
113. Goldsmith LT, Weiss G, Steinetz BG. Relaxin and its role in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 Mar;24(1):171-86. PMID: 7781625.
114. Goldsmith LT, Weiss G. Relaxin in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Apr;1160:130-5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03800.x PMID: 19416173; PMCID: PMC3856209.
115. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol*. 2014 Nov;11(6):571-81. doi: 10.1038/cmi.2014.46 PMID: 24954221; PMCID: PMC4220837.
116. Gonzalez JM, Franzke CW, Yang F, Romero R, Girardi G. Complement activation triggers metalloproteinases release inducing cervical remodeling and preterm birth in mice. *Am J Pathol*. 2011 Aug;179(2):838-49. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.04.024 PMID: 21801872; PMCID: PMC3157168.
117. Górnisiewicz T, Jaworowski A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Huras H. Analysis of intravaginal misoprostol 0.2 mg versus intracervical dinoprostone 0.5 mg doses for labor induction at term pregnancies. *Ginekol Pol*. 2017;88(6):320-4. doi: 10.5603/GP.a2017.0060. PMID: 28727132.
118. Graça G, Goodfellow BJ, Barros AS, Diaz S, Duarte IF, Spagou K, et al. UPLC-MS metabolic profiling of second trimester amniotic fluid and maternal urine and comparison with NMR spectral profiling for the identification of pregnancy disorder biomarkers. *Mol Biosyst*. 2012 Apr;8(4):1243-54. doi: 10.1039/c2mb05424h PMID: 22294348.
119. Greenberg V, Khalifeh A. Intracervical Foley balloon catheter for cervical ripening and labor induction: A review. *Semin Perinatol*. 2015 Oct;39(6):441-3. doi: 10.1053/j.semperi.2015.07.005 PMID: 26338441.



120. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Defining failed induction of labor*. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):122.e1-122.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.556 PMID: 29138035; PMCID: PMC5819749.
121. Guerra DD, Bok R, Breen K, Vyas V, Jiang H, MacLean KN, et al. Estrogen Regulates Local Cysteine Metabolism in Mouse Myometrium. *Reprod Sci*. 2021 Jan;28(1):79-90. doi: 10.1007/s43032-020-00284-6 PMID: 32820455.
122. Gustafsson C, Hummerdal P, Matthiesen L, Berg G, Ekerfelt C, Ernerudh J. Cytokine secretion in decidual mononuclear cells from term human pregnancy with or without labour: ELISPOT detection of IFN-gamma, IL-4, IL-10, TGF-beta and TNF-alpha. *J Reprod Immunol*. 2006 Aug;71(1):41-56. doi: 10.1016/j.jri.2005.12.009 PMID: 16730071.
123. Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, Balkundi D, et al. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol*. 2000 Jun 1;164(11):5721-8. doi: 10.4049/jimmunol.164.11.5721 PMID: 10820249.
124. Hapangama D, Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;2009(3):CD002865. doi: 10.1002/14651858.CD002865.pub2 PMID: 19588336; PMCID: PMC3992376.
125. Heazell AE, Bernatavicius G, Warrander L, Brown MC, Dunn WB. A metabolomic approach identifies differences in maternal serum in third trimester pregnancies that end in poor perinatal outcome. *Reprod Sci*. 2012 Aug;19(8):863-75. doi: 10.1177/1933719112438446 PMID: 22534329.
126. Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):177-87. doi: 10.1016/j.ajog.2008.05.005 PMID: 18674661.
127. Herrera-Muñoz A, Fernández-Alonso AM, Fischer-Suárez N, Chedraui P, Pérez-López FR. Maternal serum cytokine levels in pregnancies complicated

- with threatened preterm labour. *Gynecol Endocrinol.* 2017 May;33(5):408-12. doi: 10.1080/09513590.2017.1284786 PMID: 28277132.
- 128.Hill M, Reed KL, Cohen WR. Oxytocin utilization for labor induction in obese and lean women. *J Perinat Med.* 2015 Nov;43(6):703-6. doi: 10.1515/jpm-2014-0134 PMID: 25222590.
- 129.Hollingsworth M, Rudkin S, Downing S. Myometrial relaxant action of relaxin. In: Tregear GW, Ivell R, Bathgate RA, Wade JD, editors. *Relaxin.* Dordrecht: Springer; 2000. p. 291-9.
- 130.Hoppe KK, Schiff MA, Peterson SE, Gravett MG. 30 mL Single- versus 80 mL double-balloon catheter for pre-induction cervical ripening: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(12):1919-25. doi: 10.3109/14767058.2015.1067297 PMID: 26302817.
- 131.Horton JS, Yamamoto SY, Bryant-Greenwood GD. Relaxin modulates proinflammatory cytokine secretion from human decidual macrophages. *Biol Reprod.* 2011 Oct;85(4):788-97. doi: 10.1095/biolreprod.110.089201 PMID: 21734258; PMCID: PMC4480428.
- 132.Hou Q, Jiang C, Huang Y, Ye J, Yang X. Is maternal serum relaxin associated with preterm delivery in Chinese pregnant women? A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Oct;32(20):3357-66. doi: 10.1080/14767058.2018.1463983 PMID: 29788816.
- 133.Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod.* 1997 Jan;3(1):27-45. doi: 10.1093/molehr/3.1.27 PMID: 9239706.
- 134.Hutchison J, Mahdy H, Hutchison J. Stages of Labor. 2021 Feb 8. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31335010.
- 135.Iliodromiti Z, Antonakopoulos N, Sifakis S, Tsikouras P, Daniilidis A, Dafopoulos K, et al. Endocrine, paracrine, and autocrine placental mediators in labor. *Hormones (Athens).* 2012 Oct-Dec;11(4):397-409. doi: 10.14310/horm.2002.1371 PMID: 23422762.

136. Induction of Labor. *J Midwifery Womens Health*. 2017 Jul;62(4):509-10. doi: 10.1111/jmwh.12649 PMID: 28703929.
137. Irani RA, Foster S. Overview of the mechanisms of induction of labor. *Semin Perinatol*. 2015 Oct;39(6):426-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.07.001 PMID: 26372360.
138. Jagielska I, Kazdepka-Ziemińska A, Tyloch M, Sopońska-Brzoszczyk P, Nowak K, Dziedzic D, et al. Obstetric outcomes of pre-induction of labor with a 200 µg misoprostol vaginal insert. *Ginekol Pol*. 2017;88(11):606-12. doi: 10.5603/GP.a2017.0109 PMID: 29303214.
139. Jelinic M, Marshall SA, Leo CH, Parry LJ, Tare M. From pregnancy to cardiovascular disease: Lessons from relaxin-deficient animals to understand relaxin actions in the vascular system. *Microcirculation*. 2019 Feb;26(2):e12464. doi: 10.1111/micc.12464 PMID: 29876993.
140. Jelinic M, Marshall SA, Stewart D, Unemori E, Parry LJ, Leo CH. Peptide hormone relaxin: from bench to bedside. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Jun 1;314(6):R753-R760. doi: 10.1152/ajpregu.00276.2017 PMID: 29412692.
141. Jung A, Beckmann M. Predicting the duration of induction of labour in nulliparous women. *J Obstet Gynaecol*. 2020 Feb;40(2):167-70. doi: 10.1080/01443615.2019.1606173 PMID: 31340713.
142. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta*. 2003 Apr;24 Suppl A:S33-46. doi: 10.1053/plac.2002.0948 PMID: 12842412.
143. Kehila M, Abouda HS, Hmid RB, Touhami O, Miled CB, Godcha I, et al. L'ouverture de l'orifice interne du col prédit mieux l'issue de la maturation cervicale que le score de Bishop chez les nullipares à 41 semaines d'aménorrhée [The opening of the internal cervical os predicts cervical ripening better than Bishop's score in nulliparous women at 41 weeks gestation]. *Pan Afr Med J*. 2016 Nov 29;25:203. French. doi: 10.11604/pamj.2016.25.203.10188 PMID: 28292160; PMCID: PMC5326241.

144. Kehila M, Abouda HS, Sahbi K, Cheour H, Chanoufi MB. Ultrasound cervical length measurement in prediction of labor induction outcome. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016 May 17;9(2):127-31. doi: 10.3233/NPM-16915111 PMID: 27197935.
145. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Relaxin for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD003103. doi: 10.1002/14651858.CD003103 PMID: 11406079.
146. Kmiecik G, Niklińska W, Kuć P, Pancewicz-Wojtkiewicz J, Fil D, Karwowska A, et al. Fetal membranes as a source of stem cells. *Adv Med Sci.* 2013;58(2):185-95. doi: 10.2478/ams-2013-0007 PMID: 24327530.
147. Kruit H, Heikinheimo O, Sorsa T, Juhila J, Paavonen J, Rahkonen L. Cervical biomarkers as predictors of successful induction of labour by Foley catheter. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;38(7):927-932. doi: 10.1080/01443615.2018.1434763 PMID: 29553841.
148. Kuć P, Laudański P, Kowalczyk O, Chyczewski L, Laudański T. Expression of selected genes in preterm premature rupture of fetal membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Aug;91(8):936-43. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01445.x PMID: 22568870.
149. Lee HH, Huang BS, Cheng M, Yeh CC, Lin IC, Horng HC, et al. Intracervical Foley Catheter Plus Intravaginal Misoprostol vs Intravaginal Misoprostol Alone for Cervical Ripening: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 11;17(6):1825. doi: 10.3390/ijerph17061825 PMID: 32168947; PMCID: PMC7143495.
150. LeFevre NM, Krumm E, Cobb WJ. Labor Dystocia in Nulliparous Women. *Am Fam Physician.* 2021 Jan 15;103(2):90-6. PMID: 33448772.
151. Levine LD, Valencia CM, Tolosa JE. Induction of labor in continuing pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;67:90-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.04.004 PMID: 32527660.
152. Levine LD. Cervical ripening: Why we do what we do. *Semin Perinatol.* 2020 Mar;44(2):151216. doi: 10.1016/j.semperi.2019.151216 PMID: 31813539.

- 153.Lim R, Lappas M. Role of IRG1 in Regulating Pro-inflammatory and Pro-labor Mediators in Human Myometrium. *Reprod Sci.* 2020 Jan;27(1):61-74. doi: 10.1007/s43032-019-00133-1 PMID: 32046417.
- 154.Liu G, Deng W, Cui W, Xie Q, Zhao G, Wu X, et al. Analysis of amino acid and acyl carnitine profiles in maternal and fetal serum from preeclampsia patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;33(16):2743-50. doi: 10.1080/14767058.2018.1560407 PMID: 30563378.
- 155.Lombardi A, Makieva S, Rinaldi SF, Arcuri F, Petraglia F, Norman JE. Expression of Matrix Metalloproteinases in the Mouse Uterus and Human Myometrium During Pregnancy, Labor, and Preterm Labor. *Reprod Sci.* 2018 Jun;25(6):938-49. doi: 10.1177/1933719117732158 PMID: 28950743.
- 156.Mahendroo M, Nallasamy S. Cervix In: *Encyclopedia of Reproduction.* 2018 p. 339-46. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64404-5
- 157.Mahendroo M. Cervical hyaluronan biology in pregnancy, parturition and preterm birth. *Matrix Biol.* 2019 May;78-79:24-31. doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.002 PMID: 29510230; PMCID: PMC6120812.
- 158.Malvasi A, Cavallotti C, Resta L, Mynbaev OA, Di Tommaso S, Vergara D, et al. Laminin and Collagen IV: Two Polypeptides as Marker of Dystocic Labor. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(2):149-54. doi: 10.2174/1389203717666160322150125 PMID: 27001062.
- 159.Manta-Vogli PD, Schulpis KH, Dotsikas Y, Loukas YL. The significant role of amino acids during pregnancy: nutritional support. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jan;33(2):334-40. doi: 10.1080/14767058.2018.1489795 PMID: 29909700.
- 160.Marconi AM. Recent advances in the induction of labor. *F1000Res.* 2019 Oct 30;8:F1000 Faculty Rev-1829. doi: 10.12688/f1000research.17587.1 PMID: 31723412; PMCID: PMC6823899.
- 161.Marsdal KE, Sørbye IK, Gaudernack LC, Lukasse M. A comparison of misoprostol vaginal insert and misoprostol vaginal tablets for induction of labor in nulliparous women: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.*

- 2018 Jan 5;18(1):11. doi: 10.1186/s12884-017-1647-3 PMID: 29304769; PMCID: PMC5756353.
162. Marshall SA, Ng L, Unemori EN, Girling JE, Parry LJ. Relaxin deficiency results in increased expression of angiogenesis- and remodelling-related genes in the uterus of early pregnant mice but does not affect endometrial angiogenesis prior to implantation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Mar 22;14:11. doi: 10.1186/s12958-016-0148-y PMID: 27005936; PMCID: PMC4802869.
163. Marshall SA, Senadheera SN, Parry LJ, Girling JE. The Role of Relaxin in Normal and Abnormal Uterine Function During the Menstrual Cycle and Early Pregnancy. *Reprod Sci*. 2017 Mar;24(3):342-54. doi: 10.1177/1933719116657189 PMID: 27365367.
164. Martin WL, Hutchon SP. Mechanism and management of normal labour. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2004;14(5):301-8.
165. Maul H, Mackay L, Garfield RE. Cervical ripening: biochemical, molecular, and clinical considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Sep;49(3):551-63. doi: 10.1097/00003081-200609000-00015 PMID: 16885662.
166. Melamed N, Ben-Haroush A, Kremer S, Hod M, Yogev Y. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Jun;23(6):536-40. doi: 10.3109/14767050903197076 PMID: 19895355.
167. Mendelson CR. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol*. 2009 Jul;23(7):947-54. doi: 10.1210/me.2009-0016 PMID: 19282364; PMCID: PMC2703595.
168. Mohamed El Bishry G, Serag Allam I, Rasheedy R, Mahmoud A. Accuracy of the Manipal Cervical Scoring System for predicting successful induction of labour. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Nov;39(8):1057-64. doi: 10.1080/01443615.2019.1578735 PMID: 31046494.

169. Moore TA, Case AJ. Cytokine levels throughout the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Feb 28;1-15. doi: 10.1080/14767058.2021.1887121 PMID: 33645396.
170. Morris M, Bolnga JW, Verave O, Aipit J, Rero A, Laman M. Safety and effectiveness of oral misoprostol for induction of labour in a resource-limited setting: a dose escalation study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Sep 8;17(1):298. doi: 10.1186/s12884-017-1483-5 PMID: 28886702; PMCID: PMC5591556.
171. Myers ER, Sanders GD, Coeytaux RR, McElligott KA, Moorman PG, Hicklin K, et al. Labor Dystocia [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 May. Report No.: 20-EHC007. PMID: 32479038.
172. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, Vink J, Bajka M, Wapner RJ, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech.* 2015 Jun 25;48(9):1511-23. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.065 PMID: 25841293; PMCID: PMC4459908.
173. Nabhan A, Boulvain M. Augmentation of labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;67:80-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.011 PMID: 32360367.
174. Nair RR, Verma P, Singh K. Immune-endocrine crosstalk during pregnancy. *Gen Comp Endocrinol.* 2017 Feb 1;242:18-23. doi: 10.1016/j.ygcen.2016.03.003 PMID: 26965955.
175. Nallasamy S, Mahendroo M. Distinct Roles of Cervical Epithelia and Stroma in Pregnancy and Parturition. *Semin Reprod Med.* 2017 Mar;35(2):190-200. doi: 10.1055/s-0037-1599091 PMID: 28278536.
176. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol.* 2018 Aug 17;9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091 PMID: 30174608; PMCID: PMC6108594.

- 177.Nardo LG, Sallam HN. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online*. 2006 Jul;13(1):47-57. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62015-9 PMID: 16820108.
- 178.Nguyen TT, Shynlova O, Lye SJ. Matrix Metalloproteinase Expression in the Rat Myometrium During Pregnancy, Term Labor, and Postpartum. *Biol Reprod*. 2016 Jul;95(1):24. doi: 10.1095/biolreprod.115.138248 PMID: 27251092; PMCID: PMC5029434.
- 179.Nott JP, Bonney EA, Pickering JD, Simpson NAB. The structure and function of the cervix during pregnancy. *Trans Res Anat*. 2016;2:1-7.
- 180.Olcese J, Lozier S, Paradise C. Melatonin and the circadian timing of human parturition. *Reprod Sci*. 2013 Feb;20(2):168-74. doi: 10.1177/1933719112442244 PMID: 22556015.
- 181.Olcese J. Circadian aspects of mammalian parturition: a review. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Feb 5;349(1):62-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.041 PMID: 21777654.
- 182.Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, 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 Jan;9(1):41-5. doi: 10.1093/molehr/gag001 PMID: 12529419.
- 183.Osmers RG, Adelman-Grill BC, Rath W, Stuhlsatz HW, Tschesche H, et al. Biochemical events in cervical ripening dilatation during pregnancy and parturition. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)*. 1995 Apr;21(2):185-94. doi: 10.1111/j.1447-0756.1995.tb01092.x PMID: 8556580.
- 184.Pantelis A, Sotiriadis A, Chatzistamatiou K, Pratilas G, Dinas K. Serum relaxin and cervical length for prediction of spontaneous preterm birth in second-trimester symptomatic women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Dec;52(6):763-8. doi: 10.1002/uog.18972 PMID: 29205573.



185. Parry LJ, Vodstrcil LA. Relaxin physiology in the female reproductive tract during pregnancy. *Adv Exp Med Biol.* 2007;612:34-48. doi: 10.1007/978-0-387-74672-2\_4 PMID: 18161480.
186. Pekarev OG, Brega ES, Gus AI, Lunkov SS, Dikke GB, Kochev DM, et al. Sonoelastography for the comparative assessment of cervical maturation after different approaches to cervical preparation ahead of labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 May 27:1-7. doi: 10.1080/14767058.2020.1770220 PMID: 32460594.
187. Penfield CA, Wing DA. Labor Induction Techniques: Which Is the Best? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Dec;44(4):567-82. doi: 10.1016/j.ogc.2017.08.011 PMID: 29078939.
188. Petros P. Urinary incontinence during pregnancy: a function of collagen depolymerisation by relaxin? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Mar;186:111-2. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.005 PMID: 25666593.
189. Post Uiterweer ED, Koster MPH, Jeyabalan A, Kuc S, Siljee JE, Stewart DR, et al. Circulating pregnancy hormone relaxin as a first trimester biomarker for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Oct;22:47-53. doi: 10.1016/j.preghy.2020.07.008 PMID: 32738589.
190. Prado CA, Araujo Júnior E, Duarte G, Quintana SM, Tonni G, Cavalli Rde C, et al. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasound variables. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Nov;29(21):3511-8. doi: 10.3109/14767058.2015.1135124 PMID: 26742573.
191. Rhee KY, Goetzl L, Unal R, Cierny J, Flood P. The Relationship Between Plasma Inflammatory Cytokines and Labor Pain. *Anesth Analg.* 2015 Sep;121(3):748-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000837 PMID: 26097983.
192. Romero R, Grivel JC, Tarca AL, Chaemsaihong P, Xu Z, Fitzgerald W, et al. Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Dec;213(6):836.e1-836.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.037 PMID: 26232508; PMCID: PMC4679519.

193. Saccone G, Della Corte L, Maruotti GM, Quist-Nelson J, Raffone A, De Vivo V, et al. Induction of labor at full-term in pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Aug;98(8):958-66. doi: 10.1111/aogs.13561 PMID: 30723915.
194. Sadlonova V, Franova S, Dokus K, Janicek F, Visnovsky J, Sadlonova J. Participation of BKCa<sup>2+</sup> and KATP potassium ion channels in the contractility of human term pregnant myometrium in in vitro conditions. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Mar;37(3):215-21. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01340.x PMID: 21272145.
195. Sarumi MA, Gherman RB, Bell TD, Jairath P, Johnson MJ, Burgess AL. A comparison of cervical ripening modalities among overweight and obese nulliparous gravidas. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Nov;33(22):3804-8. doi: 10.1080/14767058.2019.1586877 PMID: 30810422.
196. Sayed Ahmed WA, Ibrahim ZM, Ashor OE, Mohamed ML, Ahmed MR, Elshahat AM. Use of the Foley catheter versus a double balloon cervical ripening catheter in pre-induction cervical ripening in postdate primigravidae. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Nov;42(11):1489-94. doi: 10.1111/jog.13086 PMID: 27436681.
197. Schoen C, Navathe R. Failed induction of labor. *Semin Perinatol.* 2015 Oct;39(6):483-7. doi: 10.1053/j.semperi.2015.07.013 PMID: 26341068.
198. Senadheera SN, Marshall SA, O'Sullivan K, Tare M, Parry LJ. Relaxin Deficiency Increases Uterine Artery Myogenic Reactivity and Impairs Endothelium-Derived Vasodilation in the Late-Pregnant Mouse. *Reproductive Sciences.* 2015;22:272A-A.
199. Shapiro ALB, Powell TL. Placental Amino Acid Transport in Response to Maternal Nutrition during Pregnancy. In: *Human Placental Trophoblasts: Impact of Maternal Nutrition.* Boca Raton; 2016. p. 71-83.
200. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004 Apr;25(2):205-34. doi: 10.1210/er.2003-0013 PMID: 15082520.

201. Shukla V, Barnhouse V, Ackerman WE 4th, Summerfield TL, Powell HM, Leight JL, et al. Cellular Mechanics of Primary Human Cervical Fibroblasts: Influence of Progesterone and a Pro-inflammatory Cytokine. *Ann Biomed Eng.* 2018 Jan;46(1):197-207. doi: 10.1007/s10439-017-1935-0 PMID: 28939933.
202. Shynlova O, Nadeem L, Zhang J, Dunk C, Lye S. Myometrial activation: Novel concepts underlying labor. *Placenta.* 2020 Mar;92:28-36. doi: 10.1016/j.placenta.2020.02.005 PMID: 32056784.
203. Simpson KR. Cervical Ripening and Labor Induction and Augmentation, 5th Edition. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2020 Sep;49(5):S1-S41. doi: 10.1016/j.jogn.2020.04.005 PMID: 32778361.
204. Simpson KR. Labor Dystocia. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2020 Nov/Dec;45(6):380. doi: 10.1097/NMC.0000000000000659. PMID: 33074919.
205. Sivarajasingam SP, Imami N, Johnson MR. Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. *J Endocrinol.* 2016 Dec;231(3):R101-R119. doi: 10.1530/JOE-16-0157 PMID: 27647860.
206. Solone M, Shaw KA. Induction of labor with an unfavorable cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Apr;32(2):107-12. doi: 10.1097/GCO.0000000000000608 PMID: 32004172.
207. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Mar-Apr;27(2):89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021 PMID: 27213856; PMCID: PMC4928162.
208. Stjernholm-Vladic Y, Stygar D, Mansson C, Masironi B, Akerberg S, Wang H, et al. Factors involved in the inflammatory events of cervical ripening in humans. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004 Oct 22;2:74. doi: 10.1186/1477-7827-2-74 PMID: 15500686; PMCID: PMC534613.
209. Strobel MK, Eveslage M, Köster HA, Möllers M, Braun J, De Santis C, et al. Cervical elastography strain ratio and strain pattern for the prediction of a successful induction of labour. *J Perinat Med [Internet].* 2021;49(2):195-202.
210. Sulkowski C, Schneider F, Tessier V, Toullalan O, Grouin A. Interest of cervical ripening using double balloon catheters for labour induction in term

- nulliparous women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Oct;48(8):669-72. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.05.004 PMID: 31075432.
211. Tantengco OAG, Menon R. Contractile function of the cervix plays a role in normal and pathological pregnancy and parturition. *Med Hypotheses*. 2020 Dec;145:110336. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110336 PMID: 33049595; PMCID: PMC7899741.
212. Terstappen F, Tol AJC, Gremmels H, Wever KE, Paauw ND, Joles JA, et al. Prenatal Amino Acid Supplementation to Improve Fetal Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Aug 21;12(9):2535. doi: 10.3390/nu12092535 PMID: 32825593; PMCID: PMC7551332.
213. Timmons BC, Fairhurst AM, Mahendroo MS. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol*. 2009 Mar 1;182(5):2700-7. doi: 10.4049/jimmunol.0803138 PMID: 19234164; PMCID: PMC2752643.
214. Thakur M, Mahajan K. Cervical Incompetence. 2020 Sep 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30247829.
215. Thellin O, Heinen E. Pregnancy and the immune system: between tolerance and rejection. *Toxicology*. 2003 Apr 1;185(3):179-84. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00607-8 PMID: 12581692.
216. Thorell E, Goldsmith L, Weiss G, Kristiansson P. Physical fitness, serum relaxin and duration of gestation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Aug 14;15:168. doi: 10.1186/s12884-015-0607-z PMID: 26272327; PMCID: PMC4536895.
217. Thornton JM, Browne B, Ramphul M. Mechanisms and management of normal labour. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2020;30(3):84-90.
218. Törnblom SA, Klimaviciute A, Byström B, Chromek M, Brauner A, Ekman-Ordeberg G. Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix. *Reprod Biol*

- Endocrinol. 2005 Aug 25;3:39. doi: 10.1186/1477-7827-3-39 PMID: 16122384; PMCID: PMC1201172.
219. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Induction of Labor: An Overview of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2020 Jan;75(1):61-72. doi: 10.1097/OGX.0000000000000752 PMID: 31999354.
220. Ulrich CC, Arinze V, Wandscheer CB, Copley Salem C, Nabati C, Etezadi-Amoli N, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are elevated in human preterm laboring uterine myometrium and exacerbate uterine contractility. *Biol Reprod.* 2019 Jun 1;100(6):1597-604. doi: 10.1093/biolre/ioz054 PMID: 30951583; PMCID: PMC6561860.
221. Uzui H, Lee JD, Shimizu H, Tsutani H, Ueda T. The role of protein-tyrosine phosphorylation and gelatinase production in the migration and proliferation of smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2000 Mar;149(1):51-9. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00295-6 PMID: 10704614.
222. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016 Jun;77(2):105-13. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.025 PMID: 27155774.
223. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):106-12. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.009 PMID: 26776146; PMCID: PMC4798922.
224. Vink J. The potential role of the cervix in myometrial function. *Curr Opin Physiol.* 2020;13:33-7.
225. Vogel I, Hollegaard MV, Hougaard DM, Thorsen P, Grove J. Polymorphisms in the promoter region of relaxin-2 and preterm birth: involvement of relaxin in the etiology of preterm birth. *In Vivo.* 2009 Nov-Dec;23(6):1005-9. PMID: 20023247.
226. Vrachnis N, Grigoriadis C, Siristatidis C, Vlachadis N, Balakitsas N, Mastorakos G, et al. The Janus face of maternal serum relaxin: a facilitator of birth, might it also induce preterm birth? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(18):2187-91. doi: 10.3109/14767058.2014.981804 PMID: 25363010.

227. Wallstrom T, Jarnbert-Pettersson H, Stenson D, Akerud H, Darj E, Gemzell-Danielsson K, et al. Labor Induction with Orally Administrated Misoprostol: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6840592. doi: 10.1155/2017/6840592 PMID: 29124067; PMCID: PMC5624161.
228. Walsh SW, Nugent WH, Solotskaya AV, Anderson CD, Grider JR, Strauss JF 3rd. Matrix Metalloprotease-1 and Elastase Are Novel Uterotonic Agents Acting Through Protease-Activated Receptor 1. *Reprod Sci.* 2018 Jul;25(7):1058-66. doi: 10.1177/1933719117732162 PMID: 28954603; PMCID: PMC6346347.
229. Wang MJ, Jauk VC, George DM, Kuper SG, Edwards RK, Szychowski JM, et al. Patient Satisfaction with Outpatient Cervical Ripening in Parous Women. *Am J Perinatol.* 2020 Mar 3. doi: 10.1055/s-0040-1705170 PMID: 32126581.
230. Wang Y, Boyd P, Hunter A, Malcolm RK. Intravaginal rings for continuous low-dose administration of cervical ripening agents. *Int J Pharm.* 2018 Oct 5;549(1-2):124-32. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.053 PMID: 30053490.
231. Wang Y, Li YQ, Tian MR, Wang N, Zheng ZC. Role of relaxin in diastasis of the pubic symphysis peripartum. *World J Clin Cases.* 2021 Jan 6;9(1):91-101. doi: 10.12998/wjcc.v9.i1.91 PMID: 33511175; PMCID: PMC7809669.
232. Waters JFR. Hormonal and physiologic changes in pregnancy In: *Neurological Illness in Pregnancy: Principles and Practice.* Hoboken; 2015 p. 9-14.
233. Weiss G, Teichman S, Stewart D, Nader D, Wood S, Breining P, et al. Recombinant human relaxin versus placebo for cervical ripening: a double-blind randomised trial in pregnant women scheduled for induction of labour. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Sep 5;16(1):260. doi: 10.1186/s12884-016-1046-1 PMID: 27596360; PMCID: PMC5011832.
234. Wendremaire M, Hadi T, Pezze M, Barrichon M, Lopez T, Neiers F, et al. Macrophage-induced reactive oxygen species promote myometrial contraction and labor-associated mechanisms†. *Biol Reprod.* 2020 May 26;102(6):1326-39. doi: 10.1093/biolre/ioaa032 PMID: 32167534.

235. WHO Recommendations for Induction of Labour. Geneva: World Health Organization; 2011. PMID: 23586118.
236. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30629393.
237. Wiberg-Itzel E, Wray S, Åkerud H. A randomized controlled trial of a new treatment for labor dystocia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Sep;31(17):2237-44. doi: 10.1080/14767058.2017.1339268 PMID: 28587493.
238. Williams PJ, Searle RF, Robson SC, Innes BA, Bulmer JN. Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2009 Oct;82(1):24-31. doi: 10.1016/j.jri.2009.08.001 PMID: 19732959.
239. Winkler M, Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *J Perinat Med.* 1999;27(1):45-60. doi: 10.1515/JPM.1999.006 PMID: 10343934.
240. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:118-23. doi: 10.1016/s1470-0328(03)00062-4 PMID: 12763128.
241. Yamasato K, Tsai PS, Davis J, Yamamoto SY, Bryant-Greenwood GD. Human relaxins (RLNH1, RLNH2), their receptor (RXFP1) and fetoplacental growth. *Reproduction.* 2017 Jul;154(1):67-77. doi: 10.1530/REP-17-0039 PMID: 28468839; PMCID: PMC5513487.
242. Yellon SM. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol Reprod.* 2017 Jan 1;96(1):13-23. doi: 10.1095/biolreprod.116.142844 PMID: 28395330; PMCID: PMC5803764.
243. Yellon SM. Immunobiology of Cervix Ripening. *Front Immunol.* 2020 Jan 24;10:3156. doi: 10.3389/fimmu.2019.03156 PMID: 32038651; PMCID: PMC6993120.
244. Zakama A, Sobhani NC, Lamar R, Rosenstein MG. Implementation of Evidence-Based Cervical Ripening Protocol: Outcomes and Next Steps. *AJP*

Rep. 2020 Oct;10(4):e408-e412. doi: 10.1055/s-0040-1721443 PMID: 33294286; PMCID: PMC7714617.

- 245.Zhang Y, Janssens SP, Wingler K, Schmidt HH, Moens AL. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Sep;301(3):H634-46. doi: 10.1152/ajpheart.01315.2010 PMID: 21622818.



**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ****Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:**

1. Шелест Н.В. Релаксин та імунні фактори як предиктори біологічної готовності до пологів /М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2020. – Т. 10, № 3 (37).– С. 46–52. *(Дисертант виконав огляд літератури, особисто провів порівняльний аналіз та систематизував отримані результати, написані основні розділи статті)*
2. Шелест Н.В. Особливості цитокинової регуляції і гемодинамічних показників шийки матки при фізіологічних пологах / М.О. Щербина О.П. Ліпко, Л.В. Потапова, І.М. Щербина, О.В. Мерцалова, Шелест Н.В. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020, № 2, С. 185–190. *(Дисертантом визначено особливості імунних та геодинамічних показників «зрілої» шийки матки, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті).*
3. Шелест Н.В. Сучасні уявлення про механізми регулювання підготовки до пологів / М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Збірник наук.праць Асоціації акушерів-гінекологів України, Вип..2(46),2020, с.88-95. *(Дисертантом визначено механізми підготовки шийки матки до пологів, підготовлено статтю до друку).*
4. Shelest N. The levels of relaxin and amino acids play a critical role in women with variable degree of preparedness for labour / N. Shcherbina, N.Shelest // Eureka : Health Sciences. – 2021. – Vol. 2. – P. 3–8. – С.71-76. *(Дисертантом виявлено сучасні фактори, які беруть участь в підготовці організму до пологів самостійно провів аналіз ефективності застосованої*

*комплексної преіндукції, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).*

### **Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Шелест Н.В. Оптимізація підготовки шийки матки до пологів // «Ендокринна патологія в віковому аспекті»: Міжнародна науково-практична конференція, Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, 2018, С. 128–129. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
6. Шелест Н.В. Акушерські та перинатальні наслідки у вагітних зі «зрілою» шийкою матки / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Міжнародна науково-методична інтернет-конференція, м. Харків, 25 листопада 2020 року, ХНМУ, 2020. – С. 160-161. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
7. Shelest N. Prognostic aspects of physiological and premature labor / N. Shcherbina, N.Shelest // ISIC-2020: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 8-9 October, 2020]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2020. – P. 198–199. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
8. Шелест Н.В. Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів // XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 13–15 квітня 2020 : матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – С. 89. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
9. Шелест Н.В. Прогнозування готовності шийки матки до пологів / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, ХНМУ, 2021, С. 239–240. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
10. Шелест Н.В. Роль металопротеїназ в регуляції готовності шийки матки до пологів, XVIII міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, Актуальні питання сучасної медицини, 22-23 квітня,

2021. – С. 181-182. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку, стендова доповідь).*

**Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

- 11.Шелест Н.В. Патент №145470 Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів. / М.О.Щербина, Н.В.Шелест – U 2020 04513; заявл. 20.07.2020; опубл. 10.12.2020, Бюл. №23. *(Дисертант виконав патентно-інформаційний пошук та огляд літератури, оформлено заявку на корисну модель).*

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ


«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
ГОЛОВНИЙ ЛІКАР КОМУНАЛЬНОГО  
НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА  
«МІСЬКИЙ ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №3»  
ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ  
д.мед.наук, професор О.П. ЛІПКО  
керівник закладу, в якому проведено впровадження

  
2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):** спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів.
- 2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець):** відділення патології вагітних КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА «МІСЬКИЙ ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №3» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ (КНП «МПБ№3» ХМР), клінічна база кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, аспірант Шелест Н.В., м. Харків, вул. Куликівська, 46-А.
- 3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.):**
  - матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія»: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів»;
  - М.О. Щербина, Шелест Н.В. Патент на корисну модель № 145470 «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів» від 10.12.2020 р., Бюл.№23.
- 4. Місце впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «МІСЬКИЙ ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №3» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ (КНП «МПБ№3» ХМР), 2021 р.
- 5. Термін впровадження:** вересень 2020 року – травень 2021 року.
- 6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції :** немає.

Відповідальний за впровадження: заступник головного лікаря з медичної частини Шевченко С.Б.  
посада, підпис, ПІБ

« 17 » 03 2021 р. 

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
ГОЛОВНИЙ ЛІКАР КОМУНАЛЬНОГО  
НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА  
«МІСЬКИЙ ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №3»  
ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ  
д.мед.наук, професор О.П. ЛІПКО  
керівник закладу, в якому проведено впровадження



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):** оптимізація підготовки шийки матки до пологів.
2. **Де та ким впроваджено (адреса, виконавець):** відділення патології вагітних КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА «МІСЬКИЙ ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №3» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ (КНП «МПБ№3» ХМР), клінічна база кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, аспірант Шелест Н.В., м. Харків, вул. Куликівська, 46-А.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.):**
  - матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 222 «Медицина», спеціальність – акушерство і гінекологія: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів»;
  - Шелест Н.В. Оптимізація підготовки шийки матки до пологів. «Ендокринна патологія в віковому аспекті» Міжнародна науково-практична конференція Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України, 2018 р., С.128-129.
4. **Місце впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «МІСЬКИЙ ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №3» ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ (КНП «МПБ№3» ХМР), 2021 р.
5. **Термін впровадження:** вересень 2020 року – травень 2021 року.
6. **Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.
7. **Зауваження та пропозиції :** немає.

Відповідальний за впровадження: заступник головного лікаря з медичної частини Шевченко С.Б.  
посада, підпис, ПІБ

« 17 » 03 2021 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
ДИРЕКТОР КОМУНАЛЬНОГО  
НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА  
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ  
«ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР»

д.мед.наук, професор Г.М. ПАСІСШВІЛІ

керівник закладу в якому введено впровадження

«19» код 1408/01 2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):** спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів.

**2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець):** відділення екстрагенітальної патології вагітних КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР» (КНП ХОР «ОКПЦ»), клінічна база кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, аспірант Шелест Н.В., м. Харків, вул. Маліновського, 4, 61052.

**3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.):**

- матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія»: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів»;

- М.О. Щербина, Шелест Н.В. Патент на корисну модель № 145470 «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів» від 10.12.2020 р., Бюл.№23.

**4. Місце впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР» (КНП ХОР «ОКПЦ»), 2021 р.

**5. Термін впровадження:** вересень 2020 року – травень 2021 року.

**6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

**7. Зауваження та пропозиції :** немає.

Відповідальний за впровадження: завідувач відділення екстрагенітальної патології вагітних, лікар акушер-гінеколог Ярош О.В.  
посада, підпис, ПІБ

«19» 04 2021 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
ДИРЕКТОР КОМУНАЛЬНОГО  
НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА  
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ  
«ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР»

д.мед.наук, професор І.М. ПАСІСШВІЛІ

керівник закладу, в якому введено впровадження



2021 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):** оптимізація підготовки шийки матки до пологів.

**2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець):** відділення екстрагенітальної патології вагітних КОМУНАЛЬНОГО НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР» (КНП ХОР «ОКПЦ»), клінічна база кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, аспірант Шелест Н.В., м. Харків, вул. Маліновського, 4, 61052.

**3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.):**

- матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія»: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів»;

- Шелест Н.В. Оптимізація підготовки шийки матки до пологів. «Ендокринна патологія в віковому аспекті» Міжнародна науково-практична конференція Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України, 2018 р., С.128-129.

**4. Місце впровадження:** КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР» (КНП ХОР «ОКПЦ»), 2021 р.

**5. Термін впровадження:** вересень 2020 року – травень 2021 року.

**6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі:** ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

**7. Зауваження та пропозиції :** немає.

Відповідальний за впровадження: завідувач відділення екстрагенітальної патології вагітних, лікар акушер-гінеколог Ярош О.В.  
посада, підпис, ПІБ

« 19 » 04 2021 р.

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на таких наукових форумах:

1. Міжнародна науково-практична конференція «Ендокринна патологія в віковому аспекті» (Харків, 2018); форма участі – усна.
2. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2020); форма участі усна.
3. Міжнародна науково-методична інтернет-конференція, (Харків, 2020); форма участі – усна.
4. International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, (Kharkiv 2020); форма участі – усна.
5. XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, (Тернопіль 2020); форма участі – усна.
6. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, (Харків 2021); форма участі – усна.
7. Засідання Харківської обласної асоціації акушерів-гінекологів, (Харків 2020). форма участі – усна.