

УДК 618.2-085.322:612.017
DOI

©М. О. Щербина, О. П. Ліпко, Л. В. Потапова, І. М. Щербина, О. В. Мерцалова,
Н. В. Шелест

Харківський національний медичний університет МОЗ України

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКИНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ І ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ПОЛОГАХ

Мета дослідження – вивчити особливості імунологічної регуляції і гемодинамічні характеристики шийки матки при підготовці до термінових пологів.

Матеріали та методи. Відповідно до мети дослідження обстежено 75 вагітних при терміні вагітності 38–40 тижнів. Проводили загальноклінічні дослідження, імунологічні дослідження – визначення сироваткової концентрації цитокінів ІЛ-6, ІЛ-1 β та ФНО- α ; ехографічне та доплерометричне дослідження – визначення показників кровотоку в загальній матковій артерії в низхідному та висхідному відділах, в артеріях та венах строми шийки матки та в ділянці перешийка; вимірювали індекс резистентності (ІР) та систоло-діастолічне відношення (СДВ), для венозних судин – середню венозну швидкість (V_{mean}).

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінка характеру продукції основних цитокінів, що беруть участь у підготовці організму до пологів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНО- α) показала високі концентрації вивчених прозапальних цитокінів у сироватці крові вагітних із зрілою шийкою матки напередодні пологів порівняно з жінками з недостатньо зрілою шийкою матки. Результати дослідження основних показників цервікального кровотоку у вагітних досліджених груп показали достовірні відмінності індексів судинного опору в судинах, які живлять шийку матки. Виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,78$) між вмістом вивчених цитокінів та рівнями індексів периферичного судинного опору в артеріях низхідного та висхідного відділів загальної маткової артерії шийки матки, а також показниками кровотоку в судинах строми шийки матки. Такий зв'язок може демонструвати важливий імунорегуляторний вплив цитокінів під час вагітності на процеси васкуляризації та кровопостачання в маткових судинах наприкінці вагітності.

Висновки. Процес підготовки організму до пологів пов'язаний із імунологічною перебудовою, яка характеризується зміною системного вмісту цитокінів і пов'язана з посиленням гемодинаміки шийки матки. Комплексний підхід до дослідження особливостей різних патогенетичних варіантів забезпечення готовності організму вагітної до пологів дозволить сформулювати об'єктивні підходи до питань прогнозування ефективності індукції та преіндукції пологів, а також виникнення аномалій пологової діяльності.

Ключові слова: зріла шийка матки; цитокіни; цервікальний кровотік.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РОДАХ

Цель исследования – изучить особенности иммунологической регуляции и гемодинамические характеристики шейки матки при подготовке к срочным родам.

Материалы и методы. Обследовано 75 беременных в сроке беременности 38–40 недель. Проводили общеклинические исследования, иммунологические исследования – определение сывороточной концентрации цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α ; эхографическое и доплерометрическое исследования – определение показателей кровотока в общей маточной артерии в нисходящем и восходящем отделах, в артериях и венах стромы шейки матки и в области перешейка; измеряли индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО), для венозных сосудов – среднюю венозную скорость (V_{mean}).

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка характера продукции основных цитокинов, участвующих в подготовке организма к родам (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) показала высокие концентрации изученных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных со зрелой шейкой матки накануне родов по сравнению с женщинами с недостаточно зрелой шейкой матки. Результаты исследования основных показателей цервикального кровотока у беременных исследованных групп показали достоверные различия индексов сосудистого сопротивления в сосудах, питающих шейку матки. Выявлена тесная прямая корреляционная связь ($r=0,78$) между содержанием изученных цитокинов и уровнями индексов периферического сосудистого сопротивления нисходящего и восходящего отделов общей маточной артерии, а также показателями кровотока в сосудах стромы шейки матки. Такая связь может демонстрировать важное иммунорегуляторное влияние цитокинов во время беременности на процессы васкуляризации и кровоснабжения в маточных сосудах в конце беременности.

Выводы. Процесс подготовки организма к родам связан с иммунологической перестройкой, которая характеризуется изменением системного содержания цитокинов и связана с усилением гемодинамики шейки матки. Комплексный подход к исследованию особенностей различных патогенетических вариантов обеспечения готовности организма беременной к родам позволит сформировать объективные подходы к вопросам прогнозирования эффективности индукции и преиндукции родов, а также возникновения аномалий родовой деятельности.

Ключевые слова: зрелая шейка матки; цитокины; цервикальный кровоток.

FEATURES OF CYTOKINE REGULATION AND HEMODYNAMIC INDICES IN THE CERVIX BEFORE PHYSIOLOGICAL LABOUR

The aim of the study – to learn the features of immunological regulation and hemodynamic characteristics of the cervix in preparation for physiological labour.

Materials and Methods. We examined 75 pregnant women at 38–40 weeks of gestation. General clinical studies, immunological studies – determination of serum concentration of cytokines IL-6, IL-1 β and TNF- α , ultrasound and Doppler studies – determination of hemodynamic parameters in the common uterine artery in the descending and ascending sections, in the arteries and veins of the cervical stroma and in the isthmus, the resistance index (IR) and the systolic-diastolic ratio (SDR) were measured, for venous vessels – the average venous velocity (V mean).

Results and Discussion. Evaluation of the nature of production of the main cytokines involved in preparing for the labour (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) showed high concentrations of the studied proinflammatory cytokines in the blood serum of pregnant women with a mature cervix before the labour compared with women with insufficiently mature cervix. The results of the study of the main indicators of cervical hemodynamic in pregnant women of the studied groups showed significant differences in the indices of vascular resistance in the cervix vessels. A direct correlation ($r=0.78$) was revealed between the content of the studied cytokines and the levels of peripheral vascular resistance indices of the descending and ascending parts of the common uterine artery, as well as indicators of hemodynamic in the vessels of the cervical stroma. Such a relationship may demonstrate the important immunoregulatory effect of cytokines during pregnancy on the processes of vascularization and blood supply in the uterine vessels at the end of pregnancy.

Conclusions. The process of preparing for the labour is associated with immunological restructuring, which is characterized by a change in the systemic content of cytokines and is associated with an increase in the hemodynamics of the cervix. An integrated approach to the study of the features of various pathogenetic options for ensuring the readiness of a pregnant woman's body for labour will make it possible to form objective approaches to the issues of predicting the effectiveness of induction and pre-induction of labour, as well as the occurrence of abnormalities of labour.

Key words: mature cervix; cytokines; cervical hemodynamic.

ВСТУП. У сучасних умовах одним із найважливіших шляхів зниження перинатальної захворюваності в Україні та в світі є концепція безпечного материнства і, перш за все, це пов'язано з удосконаленням методів надійного прогнозування початку пологів і ускладнень пологового акту для матері й плода [1, 2]. Одними з найбільш складних і актуальних питань у сучасному акушерстві є визначення готовності організму жінки до пологів, а також проблеми раціональних діагностичних підходів до підготовки шийки матки [3]. Своєчасна оцінка стану готовності шийки матки до пологів має велике значення при визначенні прогнозу перебігу майбутніх пологів, особливо якщо мова йде про вибір методу індукції, тому з'ясування механізмів і чинників, що сприяють початку спонтанної пологової діяльності, є важливим науково-практичним завданням [4–6].

«Дозрівання» шийки матки напередодні мимовільних нормальних пологів, за даними літератури, залежить від взаємодії складних багаторівневих механізмів, що забезпечують зміни її морфологічного і біохімічного стану; слід зазначити, що багато авторів відзначають, що імунологічні аспекти цього процесу є провідними, оскільки в даний час його розглядають як локальну запальну реакцію в шийці матки [7–10]. Напередодні термінових пологів активація запального процесу супроводжується інфільтрацією шийки матки клітинами лейкоцитарного ряду, синтезом широкого спектра медіаторів, зміною фізичного стану колагену й екстрацелюлярного матриксу [11, 12]. За допомогою імуногістохімічного аналізу було виявлено, що саме лейкоцити, які інфільтрують шийку матки перед терміновими пологами, є основним джерелом зростаючого синтезу прозапальних цитокінів, які поряд з простагландінами беруть участь у запальній реакції, пов'язаній з її ремоделюванням перед пологами [13–16]. При фізіологічному перебігу пологового процесу відзначається важлива роль балансу прозапальних цитокінів, відомо що такі інтерлейкіни (IL), як IL-1 β , IL-6 і ФНО- α , запускають процес переривання вагітності [17], є центральними медіаторами локальних і системних запальних реакцій [15] та активаторами міграції нейтро-

філів у периферичну тканину [18], а також підвищують вироблення матриксних металопротеїназ, що впливають на перетворення колагену в шийці матки [19, 20]. Багато авторів відзначають, що вивчення цитокінового профілю в різні терміни вагітності на системному та локальному рівнях також дозволяє ідентифікувати групи ризику таких гестаційних ускладнень, як передчасні пологи, внутрішньоутробне інфікування та інші [21–23].

З огляду на патофізіологічний зв'язок імунологічно детермінованих змін, що відбуваються в шийці матки перед пологами з характером маткового кровотоку наприкінці вагітності, цікавим видається вивчення особливостей гемодинамічних характеристик шийкового кровотоку і їх ролі в прогнозуванні настання термінових пологів [24, 25]. У більшості літературних джерел представлені дані про допологові біометричні показники шийки матки при підготовці до процесу пологів (довжина, ширина, товщина шийки матки, діаметр внутрішнього вічка, розташування шийки матки в порожнині малого таза), тільки поодинокі роботи присвячені безпосередньо прогнозуванню перебігу пологів на підставі ультразвукової доплерометричної оцінки гемодинамічних параметрів шийки матки, при цьому заслуговують на увагу дослідження, які свідчать про ініціативну роль імуностимуляції в процесах неоваскуляризації та кровопостачання під час вагітності [25–28]. У зв'язку з цим заслугове на увагу вивчення показників кровотоку в судинах шийки матки для оцінки їх як об'єктивних маркерів допологових перетворень.

Таким чином, незважаючи на безліч досліджень, присвячених питанням особливостей регуляції процесів підготовки організму вагітної до пологів, можна зробити висновок, що багато з них мають суперечливий характер і подальші наукові дослідження в даному напрямку є актуальними для оптимізації наслідків вагітності та пологів для матері й плода.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити особливості імунологічної регуляції і гемодинамічні характеристики шийки матки при підготовці до термінових пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Відповідно до мети дослідження обстежено 75 вагітних при терміні вагітності 38–

40 тижнів. У досліджувані групи включали першовагітних без тяжкої екстрагенітальної і акушерської патології. У дослідження не були включені жінки з повторною вагітністю та пологами, вагітні, яких госпіталізовано для планового оперативного розродження, а також із загостреннями хронічних екстрагенітальних захворювань, підвищеною температурою, тяжкими формами прееклампсії.

Обстежених жінок було розподілено на дві клінічні групи при надходженні до стаціонару, залежно від ступеня зрілості шийки матки. Ступінь зрілості шийки матки оцінювали за шкалою EN Bishop (1964) у модифікації О. О. Чернухи (1999). Групу 1 склали 29 пацієнок із зрілою шийкою матки (9–13 балів), групу 2 – 31 вагітна із недостатньо зрілою шийкою матки (6–8 балів). Контрольну групу склали 15 першовагітних при терміні вагітності 35–36 тижнів до початку фізіологічних процесів ремоделювання шийки матки до пологів, у яких не було ознак загрозливих передчасних пологів і порівнянних із жінками 1 та 2 груп за анамнезом і соматичним статусом.

Всім вагітним проводили збір анамнезу, повне клініко-лабораторне обстеження, регламентоване наказом МОЗ України № 417 від 15.07.2011, вивчення стану внутрішньоутробного плода з використанням ультразвукового дослідження та кардіотокографії.

Імунологічні дослідження проводили одноразово при госпіталізації в стаціонар. Сироваткову концентрацію цитокінів ІЛ-6, ІЛ-1 β та ФНП- α визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів (ЗАТ «Вектор Бест» Росія).

Ехографічне та доплерометричне дослідження проводили за допомогою ультразвукових діагностичних приладів Aloka SSD – 3500 SV (Японія) із функцією кольорового доплеровського картування, застосовували трансабдомінальний та трансвагінальний датчики. 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. Вимірювали індекс резистентності (ІР) та систоло-діастолічне відношення (СДВ), для венозних судин – середню венозну швидкість (Vmean).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми «STATISTICA-6». Достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента. Між отриманими показниками визначали r-коефіцієнт рангової кореляції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Вік обстежених вагітних склав від 18 до 33 років, у середньому – 25,7. Пацієнок можна було порівняти між собою за віком, особливостями статевої і менструальної функцій ($p \leq 0,05$). В анамнезі серед гінекологічної патології переважали запальні захворювання жіночих статевих органів – 49,4 і 64,6 % в 1 і 2 групах відповідно, ектопія шийки

матки – 38,5 і 51,6 % відповідно ($p \leq 0,05$). Аналіз екстрагенітальної патології показав, що в 2 групі порівняно з 1 групою достовірно частіше зустрічалися дитячі інфекції та гострі респіраторні захворювання, нейроциркуляторні розлади, а також патологія щитоподібної залози – 48,5, 10,2 і 16,8 % в 2 групі порівняно з 15,4, 1,7 і 3,3 % в 1 групі ($p \leq 0,05$). Щодо ускладнень поточної вагітності достовірно відмінності виявлено в частоті загрози переривання вагітності в 1 триместрі, яка склала у пацієнок 1 групи 3,6 % і 21 % в 2 групі ($p \leq 0,05$).

Оцінка характеру продукції основних цитокінів, що беруть участь в підготовці організму до пологів, – ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α (табл. 1), показала високі концентрації вивчених прозапальних цитокінів у сироватці крові вагітних із зрілою шийкою матки напередодні пологів порівняно з жінками з недостатньо зрілою шийкою матки. Так, у вагітних 1 групи концентрація ІЛ-6 перевищувала аналогічний показник в групі 2 та в контрольній групі ((79,8 \pm 4,13) пг/мл проти (22,6 \pm 1,4) і (20,5 \pm 1,8) пг/мл $p \leq 0,05$). Рівень ІЛ-1 β в 1 клінічній групі більш ніж вдвічі перевищував значення в групі 2 та в контрольній групі ((197,4 \pm 15,5) пг/мл проти (64,7 \pm 7,5) і (62,9 \pm 4,4) пг/мл $p \leq 0,05$). Вміст ФНП- α коливався від 0,2 до 3,3 пг/мл, напередодні пологів у вагітних 1 групи відзначався максимальний показник стосовно 2 та контрольної клінічних груп ((2,8 \pm 0,13) пг/мл проти (1,01 \pm 0,02) і (0,8 \pm 0,11) пг/мл $p \leq 0,05$). Пацієнки 1 групи із «зрілою» шийкою матки мали високі рівні основних прозапальних цитокінів, і навпаки, відсутність готовності шийки матки до пологів характеризувалася достовірно меншими показниками, що дозволяє визначити імовірно високу прогностичну цінність даних імунних маркерів щодо своєчасного настання спонтанних пологів, а також ефективності преіндукції та індукції пологової діяльності.

Результати дослідження основних показників цервікального кровотоку у вагітних досліджених груп показали достовірні відмінності індексів судинного опору в судинах, які живлять шийку матки. Відзначено достовірно більш низькі показники систоло-діастолічного відношення та індексу резистентності у жінок 1 групи порівняно з вагітними 2 групи і контрольною групою як в загальній матковій артерії, висхідній і низхідній її гілках, так і в артеріях та венах строми шийки матки (табл. 2).

Аналіз показників гемодинаміки шийки матки в обстежених жінок показав достовірне зниження індексів судинного опору у вагітних 1 групи в басейнах загальної маткової артерії, її висхідній і низхідній гілках, а також в 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 в перебігу фізіологічних процесів

Таблиця 1. Рівні цитокінів у сироватці крові вагітних обстежених груп

Цитокіни	1 група n=29	2 група n=31	Контрольна група n=15
ІЛ-6, пг/мл	79,8 \pm 4,13*	22,6 \pm 1,4	20,5 \pm 1,8
ІЛ-1 β , пг/мл	197,4 \pm 15,5*	64,7 \pm 7,5	62,9 \pm 4,4
ФНП- α , пг/мл	2,8 \pm 0,13*	1,01 \pm 0,02	0,8 \pm 0,11

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2. Характеристика кровотоку шийки матки у вагітних обстежених груп

Систолічно-діагностичне відношення, індекс резистентності, середня венозна швидкість	1 група n=29	2 група n=31	Контрольна група n=15
Загальна маткова артерія			
СДВ	1,70±0,03*	1,74±0,02	1,82±0,03
ІР	0,38±0,01*	0,46±0,02	0,51±0,04
Висхідний відділ маткової артерії			
СДВ	1,71±0,02*	1,85±0,05	1,88±0,02
ІР	0,38±0,11*	0,47±0,02	0,49±0,07
Низхідний відділ маткової артерії			
СДВ	1,61±0,08*	1,82±0,03	1,86±0,05
ІР	0,38±0,11*	0,47±0,02	0,49±0,07
Артерії строми шийки матки			
СДВ	2,41±0,04*	2,82±0,10	2,86±0,13
ІР	0,48±0,01*	0,67±0,12	0,69±0,03
Вени строми шийки матки			
Vmean	3,52±0,38*	3,92±0,22	3,96±0,43

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

допологової трансформації. Виявлені особливості судинного забезпечення шийки матки показують, що гемодинамічна перебудова в шийці матки напередодні пологів чітко співвідноситься з клінічно визначеними ознаками «дозрівання» шийки матки.

Виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,78$) між вмістом вивчених цитокінів та рівнями індексів периферичного судинного опору в артеріях низхідного та висхідного відділів загальної маткової артерії шийки матки, а також показниками кровотоку у судинах строми шийки матки. Такий зв'язок може демонструвати важливий імунорегуляторний вплив цитокінів під час вагітності на процеси васкуляризації та кровопостачання в маткових судинах наприкінці вагітності.

Таким чином, процес підготовки організму до пологів пов'язаний з імунологічною перебудовою, яка характеризується зміною системного вмісту цитокінів і пов'язана з посиленням гемодинаміки шийки матки. Комплексний підхід до дослідження особливостей різних патогенетичних варіантів забезпечення готовності організму вагітної до пологів дозволить сформувати об'єктивні підходи до питань прогнозування ефективності індукції та преіндукції пологів, а також виникнення аномалій пологової діяльності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Marushko R. V. Modern aspects of perinatal mortality in Ukraine / R. V. Marushko, O. O. Dudina // Ukr. J. Perinatol. Pediatr. – 2020. – Vol. 2 (82). – P. 76–85.
2. Learning from every stillbirth and neonatal death / N. Roos, Ö. Tunçalp, K. Kerber [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10046). – P. 741–743.
3. WHO recommendations: induction of labour at or beyond term. – URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277233/9789241550413-eng.pdf> (Accessed: June 2019).
4. Feltovich H. Cervical evaluation: from ancient medicine to precision medicine / H. Feltovich // Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 130. – P. 51–63.
5. Сучасні підходи до преіндукції та індукції пологів, засновані на доказах / Ю. П. Вдовиченко, Н. Я. Жилка,

ВИСНОВКИ. 1. Процеси перебудови шийки матки перед пологами характеризуються збільшенням сироваткового вмісту прозапальних цитокінів за рахунок посилення імунологічної активності периферичних нейтрофілів.

2. Гемодинамічними особливостями «зрілої» шийки матки у вагітних є посилення артеріального кровотоку в низхідних відділах маткової артерії та стромальних судинах шийки матки й уповільнення швидкостей кровотоку венозних судин.

3. Багатофункціональні імунорегуляторні властивості прозапальних цитокінів під час фізіологічної вагітності та пологів, можливо, відіграють важливу роль у забезпеченні гемодинамічної перебудови шийки матки напередодні пологів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження в напрямку пошуку маркерів допологової підготовки у вагітних є новим кроком для надійного прогнозування несприятливих перинатальних наслідків, особливо це стосується вагітних високого ризику, яким застосовують індукцію пологів (27,28). Вивчення нових гормональних та метаболічних чинників регуляції процесів підготовки до пологів дозволить визначити ефективність медикаментозних втручань при пологах та чітко оцінити показання і протипоказання до проведення преіндукції та індукції при пологах.

- C. І. Жук, Н. Г. Прядко // Здоровье женщины. – 2016. – № 3. – С. 24–28.

6. Yellon S. M. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth / S. M. Yellon // Biol. Reprod. – 2016. – Vol. 96 (1). – P. 13–23.

7. Multiomic immune clockworks of pregnancy / L. S. Peterson, I. A. Stelzer, A. S. Tsai [et al.] // Semin. Immunopathol. – 2020. – Vol. 42 (4). – P. 397–412.

8. The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: a review / N. Gomez-Lopez, E. Laresgoiti-Servitje, D. M. Olson [et al.] // Biol. Reprod. – 2010. – Vol. 82 (5). – P. 809–814.

9. Timmons B. C. Temporal Changes in Myeloid Cells in the Cervix during Pregnancy and Parturition / B. C. Timmons,

A.-M. Fairhurst, M. S. Mahendroo // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182 (5). – P. 2700–2707.

10. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6, сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии / В. И. Щербаков, И. М. Поздняков, А. В. Ширинская, М. В. Волков // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – № 3. – С. 50–54.

11. A new role for monocytes in modulating myometrial inflammation during human labor 1 / K. Srihajan, O. Shynlova, A. Preechapornprasert [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2014. – Vol. 91 (1). – P. 10.

12. Immune cells in term and preterm labor / N. Gomez-Lopez, D. StLouis, M. A. Lehr [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2014. – Vol. 11 (6). – P. 571–581.

13. Cytokines, prostaglandins and parturition – a review / J. A. Keelan, M. Blumenstein, R. J. Helliwell [et al.] // *Placenta.* – 2003. – Suppl A. – P. S33–34.

14. Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages / K. Ogawa, M. Funaba, Y. Chen, M. Tsujimoto // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177 (10). – P. 6787–6794.

15. Сухих Г. Т. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // *Иммунология.* – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 103–108.

16. Serum pro-inflammatory cytokines in physiological and pre-eclamptic pregnancies / M. Montagnana, G. Lippi, A. Albiero [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 24 (3). – P. 113–136.

17. Inflammatory processes in preterm and term parturition / I. Christiaens, D. B. Zaragoza, L. Guilbert [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2008. – Vol. 79 (1). – P. 50–57.

18. Zhang J.-M. Cytokines, inflammation, and pain / J.-M. Zhang, J. An // *Int. Anesthesiol. Clin.* – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 27–37.

19. Silva M. T. When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system / M. T. Silva // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 87 (1). – P. 93–106.

20. Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells / M. Watari, H. Watari, M. E. DiSanto [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 154 (6). – P. 1755–1762.

21. Wang X. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency / X. Wang, N. Athayde, B. Trudinger // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189 (5). – P. 1445–1451.

22. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines / M. B. Sennström, G. Ekman, G. Westergren-Thorsson [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 6 (4). – P. 375–381.

23. Impaired leukocyte influx in cervix of postterm women not responding to prostaglandin priming / L. Sahlin, Y. Stjernholm-Vladic, N. Roos [et al.] // *Reproduc. Biol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 36.

24. Inflammation in preterm and term labour and delivery / R. Romero, J. Espinoza, L. F. Gonçalves [et al.] // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2006. – Vol. 11 (5). – P. 317–326.

25. El-Mazny A. Three-dimensional power Doppler study of endometrial and subendometrial microvascularization in women with intrauterine device-induced menorrhagia / A. El-Mazny, N. Abou-Salem, H. Elshenoufy // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99 (7). – P. 1912–1915.

26. Чехонацкая М. Л. Изменения гемодинамики шейки матки накануне физиологических родов. Ультразвуковые критерии «зрелости» шейки матки у беременных женщин / М. Л. Чехонацкая, Н. Е. Яннаева // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2010. – Т. 4 (6). – С. 36–45.

27. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (обзор) / В. О. Бахмач, М. Л. Чехонацкая, Н. Е. Яннаева [и др.] // *Саратовский науч.-мед. журнал.* – 2011. – № 7 (2). – С. 396–400.

28. Oskovi Kaplan Z. A. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview / Z. A. Oskovi Kaplan, A. S. Ozgu-Erdinc // *J. Pregnancy.* – 2018. – Vol. 2018. – 8367571.

REFERENSES

1. Marushko, R.V., & Dudina, O.O. (2020). *Modern aspects of perinatal mortality in Ukraine.* *Ukr. J. Perinatol. Pediatr.*, 2 (82), 76-85. DOI:10.15574/PP.2020.82.76.

2. Roos, N., Tunçalp, Ö., Kerber, K., Allanson, E., Costello, A., Askew, I., & Mathai, M. (2016). Learning from every stillbirth and neonatal death. *Lancet*, 388 (10046), 741-743. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31352-6.

3. WHO recommendations: induction of labour at or beyond term (2019). Retrieved from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277233/9789241550413-eng.pdf>.

4. Feltovich, H. (2017). Cervical evaluation: from ancient medicine to precision medicine. *Obstet. Gynecol.*, 130, 51-63. DOI:10.1097/aog.0000000000002106.

5. Vdovichenko, Yu.P., Zhilka, N.Ya., Zhuk, S.I., & Pryadko, N.G. (2016). Suchasni pidkhody do preindukttsii ta indukttsii polohiv, zasnovani na dokazakh [Modern approaches to preinduction and induction of childbirth based on evidence]. *Zdorovyie zhenshchiny – Women's Health*, 3, 24-28 [in Ukrainian].

6. Yellon, S.M. (2016). Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol. Reprod.*, 96 (1), 13-23. DOI:10.1095/biolreprod.116.142844.

7. Peterson, L.S., Stelzer, I.A., Tsai, A.S., Ghaemi, M.S., Han, X., Ando, K., ..., & Gaudilliere, B. (2020). Multiomic immune clockworks of pregnancy. *Semin. Immunopathol.*, 42 (4), 397-412. DOI:10.1007/s00281-019-00772-1.

8. Gomez-Lopez, N., Laresgoiti-Servitje, E., Olson, D.M., Estrada-Gutiérrez, G., & Vadillo-Ortega, F. (2010). The role of chemokines in term and premature rupture of the fetal membranes: a review. *Biol. Reprod.*, 82 (5), 809-814. DOI:10.1095/biolreprod.109.080432.

9. Timmons, B.C., Fairhurst, A.-M., & Mahendroo, M.S. (2009). Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J. Immunol.*, 182 (5), 2700-2707. DOI:10.4049/jimmunol.0803138.

10. Shcherbakov, V.I., Pozdnyakov, I.M., Shirinskaya, A.V., & Volkov, M.V. (2017). Uroven interleykina-6, rastvorimykh retseptorov interleykina-6, sosudisto-endotelialnogo faktora rosta pri srochnykh rodakh, ugroze prezhdevremennykh rodov i preeklampsii [The level of interleukin-6, soluble receptors of interleukin-6, vascular endothelial growth factor during term delivery, threat of premature birth and preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 3, 50-54, doi:10.18565/aig.2017.3.50-4 [in Russian].

11. Srihajan, K., Shynlova, O., Preechapornprasert, A., Chanrachakul, B., & Lye, S. (2014). A new role for monocytes in modulating myometrial inflammation during human labor1. *Biol. Reprod.*, 91 (1), 10. DOI:10.1095/biolreprod.113.114975.

12. Gomez-Lopez, N., StLouis, D., Lehr, M.A., Sanchez-Rodriguez, E.N., & Arenas-Hernandez, M. (2014). Immune cells

- in term and preterm labor. *Cell. Mol. Immunol.*, 11 (6), 571-581. DOI:10.1038/cmi.2014.46.
13. Keelan, J.A., Blumenstein, M., Helliwell, R.J., Sato, T.A., Marvin, K.W., & Mitchell, M.D. (2003). Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta*, A, S33-46. DOI:10.1053/plac.2002.0948.
14. Ogawa, K., Funaba, M., Chen, Y., & Tsujimoto, M. (2006). Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages. *J. Immunol.*, 177 (10), 6787-6794. DOI:10.4049/jimmunol.177.10.6787.
15. Sukhikh, G.T., & Vanko, L.V. (2005). Immunnye mekhanizmy v fiziologii i patologii beremennosti [Immune mechanisms in physiology and pathology of pregnancy]. *Immunologiya – Immunology*, 9 (2), 103-108 [in Russian].
16. Montagnana, M., Lippi, G., Albiero, A., Salvagno, G.L., Franchi, M., & Guidi, G.C. (2008). Serum pro-inflammatory cytokines in physiological and pre-eclamptic pregnancies. *Gynecol. Endocrinol.*, 24 (3), 113-116. DOI:10.1080/09513590801895575.
17. Christiaens, I., Zaragoza, D.B., Guilbert, L., Robertson, S.A., Mitchell, B.F., & Olson, D.M. (2008). Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J. Reprod. Immunol.*, 79 (1), 50-57. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.04.002.
18. Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. (2), 27-37. DOI:10.1097/AIA.0b013e318034194e.
19. Silva, M.T. (2010). When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system. *J. Leukoc. Biol.*, 87 (1), 93-106. DOI:10.1189/jlb.0809549.
20. Watari, M., Watari, H., DiSanto, M.E., Chacko, S., Shi, G.P., & Strauss, J.F., 3rd. (1999). Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. *Am. J. Pathol.*, 154 (6), 1755-1762. DOI:10.1016/S0002-9440(10)65431-4.
21. Wang, X., Athayde, N., & Trudinger, B. (2003). A pro-inflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 189 (5), 1445-1451.
22. Sennström, M.B., Ekman, G., Westergren-Thorsson, G., Malmström, A., Byström, B., Endrésen, U., ..., & Brauner, A. (2000). Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol. Hum. Reprod.*, 6 (4), 375-381. DOI:10.1093/molehr/6.4.375.
23. Sahlin, L., Stjernholm-Vladic, Y., Roos, N., Masironi, B., & Ekman-Ordeberg, G. (2008). Impaired leukocyte influx in cervix of postterm women not responding to prostaglandin priming. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 6, 36. DOI:10.1186/1477-7827-6-36.
24. Romero, R., Espinoza, J., Gonçalves, L.F., Kusanovic, J.P., Friel, L.A., & Nien, J.K. (2006). Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, 11 (5), 317-326. DOI:10.1016/j.siny.2006.05.001.
25. El-Mazny, A., Abou-Salem, N., & Elshenoufy, H. (2013). Three-dimensional power Doppler study of endometrial and subendometrial microvascularization in women with intrauterine device-induced menorrhagia. *Fertil. Steril.*, 99 (7), 1912-1915. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.01.151.
26. Chekhonatskaya, M.L., & Yannayeva, N.E. (2010). Izmeneniya gemodinamiki sheyki matki nakanune fiziologicheskikh rodov. Ultrazvukovyye kriterii "zrelosti" sheyki matki u beremennykh zhenshchin [Changes in the hemodynamics of the cervix on the eve of physiological childbirth. Ultrasound criteria for the "maturity" of the cervix in pregnant women]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika – Ultrasound and Functional Diagnostics*, 4 (6), 36-45 [in Russian].
27. Bakhmach, V.O., Chekhonatskaya, M.L., Yannayeva, N.E., Zabolzayev, F.G., & Grishayeva, L.A. (2011). Izmeneniya matki i sheyki matki vo vremya beremennosti i nakanune rodov (obzor) [Changes in the uterus and cervix during pregnancy and on the eve of childbirth (review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Scientific Medical Journal*, 7 (2), 396-400 [in Russian].
28. Oskovi Kaplan, Z.A., & Ozgu-Erdinc, A.S. (2018). Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview. *J. Pregnancy*, 2018, 8367571. DOI:10.1155/2018/8367571.

Отримано 08.10.20

Прийнято до друку 09.11.20

Електронна адреса для листування: merts@ukr.net