

УДК: 618.2-085.322: 612.017

ЩЕРБИНА М.О., ШЕЛЕСТ Н.В.

Харківський національний медичний університет,
Кафедра акушерства та гінекології №1, м. Харків**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ
РЕГУЛЮВАННЯ ПІДГОТОВКИ ДО ПОЛОГІВ**

Одним з провідних чинників, що забезпечують зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності є вирішення проблеми порушень пологової діяльності шляхом удосконалення знань про біологічні механізми пологового процесу. Актуальність проблеми порушень пологової діяльності обумовлена частотою її поширення в популяції, що досягає 30%. Результат пологів для матері і плода залежить від біологічної готовності організму жінки до пологів. Безсумнівно, що вивчення механізмів підготовки до фізіологічних пологів на клітинно-молекулярному рівні може забезпечити важливий прогрес в цьому напрямку.

Метою роботи було визначення нових механізмів регуляції підготовки організму вагітної до пологів шляхом вивчення впливу гормональних і імунологічних факторів на дозрівання шийки матки.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення мети обстежено 80 першовагітних жінок в терміні гестації 38-40 тижнів, які в залежності від ступеня зрілості шийки матки при надходженні до стаціонару були розділені на основну та контрольну групи. Всім вагітним проводили збір анамнезу, повне клініко-лабораторне обстеження, регламентоване Наказом МОЗ України №417 від 15.07.2011, Визначення готовності організму жінки до пологів проводили з урахуванням оцінки ступеня «зрілості» шийки матки, використовувалася шкала, запропонована E.Bishop. Імунологічні дослідження: проводили визначення сироваткової концентрації релаксину, визначення вмісту матриксних металопротеїназ (ММП-1, ММП-9) в сироватці периферичної крові. Досліджено добову екскрецію з сечею інформаційних біохімічних показників, зокрема оксіпроліну та глікозаміногліканів - маркерів катаболізму колагену. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «STATISTICA-6».

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження дозволяють виявити найбільш значущі фактори, що характеризують процеси підготовки організму до пологів, до яких можна віднести «гормон пологів» релаксин, а також імунні механізми регуляції «дозрівання» шийки матки перед пологами. Отримані дані дозволяють розцінювати релаксин як позитивний регулятор вироблення основних типів ММП, які впливають на колаген I типу. Така позитивна регуляція ММП-1 і ММП-9 через підвищених рівнів релаксину може мати унікальне значення для розвитку процесів ремоделювання сполучної тканини шийки матки, про що свідчить зміна змісту маркерів метаболічних процесів в шийці матки.

Висновки. Релаксин є важливим фактором у підготовці організму вагітної до пологів, за рахунок регуляції продукції протеолітичних ферментів, матриксних металопротеїназ, в кінці гестаційного процесу. Досліджені фактори можуть бути розцінені як нові маркери настання своєчасних фізіологічних пологів, а також ефективності комплексних терапевтичних заходів по індукції пологів.

Ключові слова: підготовка до пологів, «зрілість» шийки матки, релаксин, матриксні металопротеїнази, оксіпролін, глікозаміноглікани.

У сучасних умовах розвитку акушерської науки одним з провідних чинників, що забезпечують зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності є вирішення проблеми порушень пологової діяльності шляхом удосконалення

знань про біологічні механізми пологового процесу. Актуальність проблеми порушень пологової діяльності обумовлена частотою її поширення в популяції, що досягає 30% [1,2]. Безсумнівно, що вивчення механізмів підготовки до фізіологічних пологів

на клітинно-молекулярному рівні може забезпечити важливий прогрес в цьому напрямку.

Відомо, що одним з обов'язкових умов фізіологічного перебігу пологів є наявність особливого морфофункціонального стану шийки матки у жінок в кінці гестаційного періоду. Результат пологів для матері і плода залежить від біологічної готовності організму жінки до пологів. Пологи у жінок з «незрілою» шийкою матки ускладнюються передчасним розривом плодових оболонок (75,6%), слабкістю родової діяльності (28,1%), високими показниками перинатальної захворюваності та смертності (31,8%) [3].

Незважаючи на безліч наукових досліджень в цьому напрямку механізми підготовки організму жінки до пологів, які ініціюють пологову діяльність на теперішній час остаточно не вивчені. Структурна трансформація, «зрілість» шийки матки являє собою низку складних гістохімічних перетворень в структурі колагену: його дестабілізацію, зміну сполучної тканини шийки матки (гідратація, розпушення колагенових мереж зі зниженням кількості колагену); перебудова структури і концентрації протеогліканів; придбання шийкою матки нових фізичних якостей, механічних властивостей (м'якість, еластичність, податливість) [4,5].

Розглядаючи «дозрівання» шийки матки у жінок в кінці гестації як аналог запального процесу виявлено збільшення в позаклітинному середовищі кількості макрофагів, тучних клітин, поліморфноядерних лейкоцитів. Гідролітичні ферменти і активні оксиданти, які виділяються макрофагальними клітинами, призводять до деградації колагенової основи і компонентів екстрацелюлярного матриксу, забезпечуючи пом'якшення («дозрівання») шийки матки. Макрофагальні інфільтрати продукують простагландини, лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів, які є потужними утеротоніками та додають свій додатковий внесок в індукцію і хід пологів [6].

В останні роки увагу вчених привернув «гормон пологів» - релаксин, що обумовлює зміни сполучної тканини, розширення судин, збільшення інфільтрації лейкоцитів та інші ефекти під час вагітності. Однак його остаточно роль в процесі підготовки до пологів, дозрівання шийки матки вивчена недостатньо і потребує подальших досліджень. Пептидний гормон релаксин є багатфункціональним ендокринним і паракринним фактором, який регулює різноманітні фізіологічні функції багатьох

систем, таких як репродуктивна, серцево-судинна, нервова і ін. В організмі жінок циркулюючий релаксин є продуктом жовтого тіла вагітності, в декілька меншій кількості секретується плацентою і тканинами ендометрія вагітної матки, виділений в навколоплідних водах і в сироватці крові вагітних [7,8]. Однією з важливих фізіологічних функцій релаксину в організмі є забезпечення регуляції репродуктивної системи. Релаксин індукуює зміни в складі сполучної тканини, регулює процес імплантації, тонус міометрія і процеси підготовки до пологів, викликає утворення нових кровоносних судин [9,10].

Імуногістохімічним методом були ідентифіковані релаксинзалежні 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 недостатньо вивчені [11]. Так як екстрацелюлярний матрикс несе відповідальність за властивість розтяжності шийки матки, широко підтримується той факт, що деградація колагену і можливо інших компонентів екстрацелюлярного матриксу є ключем до пом'якшення шийки матки. Як відомо, специфічними ферментами, чинним на колаген є колагенази, або матриксні металопротеїнази, які розсікають в поперечному напрямку усі три пептидні ланцюги колагену. Ремодельовання (тобто синтез і деградація) колагенових волокон позаклітинної матриці відбувається за допомогою матриксних металопротеїназ (ММП). Активність різних ММП має надзвичайно широкий спектр біологічних наслідків, оскільки вони деградують більшість компонентів матриці: інтерстиціальний колаген і колаген базальної мембрани, протеоглікани, декорін, фібромодулін, фібронектин тощо [12,13].

У деяких літературних джерелах зазначено, що релаксин контролює активність ММП - 1 (колагенази) і ММП-9 (желатинази В) в культурах клітин шийки матки у експериментальних тварин і збільшує рівні як мРНК так і протеїнів для проММП - 1, проММП - 9 (желатинази) фібробластів клітин матки у людини за допомогою тирозин - кіназного сигнального шляху, тому особливий інтерес представляє дослідження можливої ролі релаксину в деградації колагенових волокон і його вплив на міжклітинну речовину (глікозоаміноглі-

кани) сполучної тканини шийки матки. Маркерами таких процесів є концентрація гідроксипроліну вільного і пов'язаного, а також глікозаміногліканів. Вміст гідроксипроліну в сечі дозволяє оцінити стан метаболізму колагену. Вільний гідроксипролін з'являється в результаті деградації колагену і дозволяє оцінити інтенсивність його руйнування. Пов'язаний гідроксипролін, навпаки, бере участь в утворенні «молодого» колагену і відображає інтенсивність його синтезу. Глюкозаміноглікани, як структурні компоненти міжклітинного матриксу беруть участь в підтримці форми тканин і органів, взаємодії клітин, тому їх визначення може свідчити про деструктивні зміни сполучної тканини шийки матки [14].

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить про те, що процес підготовки організму вагітної до пологів є наслідком комплексу гормональних, імунологічних, гемодинамічних і гуморальних механізмів. Тому безсумнівний інтерес викликають питання вивчення взаємозв'язку регуляторних можливостей релаксину з системної продукцією металопротеїнази і особливостями ремоделювання колагену на різних етапах дозрівання шийки матки.

МЕТА РОБОТИ - визначення нових механізмів регуляції підготовки організму вагітної до пологів шляхом вивчення впливу гормональних і імунологічних факторів на дозрівання шийки матки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення мети обстежено 80 першовагітних жінок в терміні гестації 38-40 тижнів, які в залежності від ступеня зрілості шийки матки при надходженні до стаціонару були розділені на основну та контрольну групи.

Контрольну групу склали 40 першовагітних зі «зрілою» шийкою матки (9-13 балів за шкалою E. Bishop). До основної групи увійшли 40 вагітних з «незрілою» шийкою матки (0-5 балів за шкалою E. Bishop), які надійшли для розродження в Харківський обласний клінічний перинатальний центр, який є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології №1 Харківського національного медичного університету.

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

Критеріями виключення з групи обстежених

були: повторна вагітність і пологи, пацієнтки, у яких вагітність наступила за результатом допоміжних репродуктивних технологій, жінки, у яких були показання для планового розродження шляхом операції кесарів розтин, гострі і загострення хронічних запальних захворювань, важка екстрагенітальна патологія, пізній гестоз.

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

Визначення готовності організму жінки до пологів проводили з урахуванням оцінки ступеня «зрілості» шийки матки. Для визначення «зрілості» шийки матки нами використовувалася шкала, запропонована E.Bishop (1964).

Імунологічні дослідження проводили одноразово при надходженні до стаціонару. Сироваткову концентрацію релаксину - імуноферментним методом з використанням набору Human RLN2 ELISA (Elabsience США). Для визначення змісту MMP-1, MMP-9 в сироватці периферичної крові використовували імуноферментний аналіз з використанням набору Human MMP-9, MMP-1 ELISA (Bender medsystems Австрія).

З метою оцінки метаболізму сполучної тканини, зокрема стану колагенових структур у вагітних було досліджено добову екскрецію з сечею деяких інформаційних біохімічних показників, зокрема гідроксипроліну та глікозаміногліканів - маркерів катаболізму колагену, основних складових екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини.

Добову екскрецію гідроксипроліну з сечею визначали за методом H. Stegemann у модифікації B.V. Гапузова (1990). Фотометрували при довжині хвилі 520-540 нм на спектрофотометрі СФ-46. Кількісне визначення вмісту загально глікозаміногліканів у сечі за добу проводили модифікованим методом П.М. Шараєва (1989) з використанням тріхлороцтової кислоти та карбазольної реакції.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «STATISTICA-6». Достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$. Між отриманими показниками визначали r-коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених вагітних склав 25,7 (18-33) років. Всі пацієнтки обстежених груп були порівнювані між собою за віком, особливостям статевої і менструальної функції ($p > 0,05$). В анамнезі у обстежених жінок виявлено високий відсоток гінекологічних захворювань, серед яких переважали запальні захворювання жіночих статевих органів - 39,8%, і 67,3% в контрольній і основній групах відповідно, ектопія шийки матки - 21,5% і 47,7%. Особливості виявленої екстрагенітальної патології показали що в основній групі в порівнянні з контролем достовірно частіше зустрічалися дитячі інфекції та гострі респіраторні захворювання, нейроциркуляторні розлади, а також патологія щитовидної залози - 48,5%, 10,2% і 16,8% в порівнянні з 15,4%, 1,7% і 3,3% ($p < 0,05$). Ускладнення поточної вагітності зустрічалися приблизно з однаковою частотою, достовірні відмінності між основною і контрольною групами виявлені в частоті загрози переривання вагітності в I триместрі яка склала у пацієнток контрольної групи 3,6% і 21% в основній групі ($p < 0,05$).

Оцінюючи отримані результати вмісту релаксину в сироватці крові (табл.1) відзначено, що найнижчий рівень зустрічався в групі жінок з нез-

рілої або недостатньо зрілої шийкою матки і склав $189,7 \pm 34,6$ пг/мл. У жінок з ознаками зрілої шийки матки рівень релаксину склав $269,6 \pm 24,8$ пг/мл. Рівень релаксину у жінок контрольної групи в 1,4 рази перевищував аналогічний результат в основній групі пацієнток.

Достовірні ($p < 0,05$) відмінності рівнів релаксину між групами можуть дозволити розцінювати вміст сироваткового релаксину як можливий предиктор біологічної готовності організму до пологів та маркер ефективності індукції і преіндукції пологів.

Вміст матриксних металопротеїназ у обстежених вагітних (табл.1) показав достовірне підвищення концентрації ММП-9 і ММП-1 у жінок контрольної клінічної групи - $11,4 \pm 4,63$ нг/мл і $6,8 \pm 1,25$ нг/мл відповідно, в порівнянні з показниками в основній групі - $5,2 \pm 1,31$ нг/мл і $3,3 \pm 0,41$ нг/мл ($p < 0,05$). Аналіз вмісту ММП у обстежених вагітних основної групи показав достовірно низьку активність ММП-1 і ММП-9 в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Недостатня кількість протеолітичних ферментів, які розкладають компоненти позаклітинного матриксу, може стати причиною «незрілості» шийки матки. Вміст маркерів метаболічних процесів сполучної тканини шийки матки представлено в табл 2

Таблиця 1

Вміст релаксину та матриксних металопротеїназ у вагітних

Показник	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=40)
Релаксин, пг/мл	$189,7 \pm 34,6^*$	$269,6 \pm 24,8$
ММП-1, нг/мл	$5,2 \pm 1,31^*$	$11,4 \pm 4,63$
ММП-9, нг/мл	$3,3 \pm 0,41^*$	$6,8 \pm 4,63$

Примітка: * - $p < 0,05$ відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2

Вміст маркерів метаболічних процесів в добовий сечі вагітних

Показник	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=40)
Вільний гідроксипролін, мг/доб.	$20,3 \pm 2,1^*$	$111,3 \pm 21,5$
Пов'язаний гідроксипролін, мг/доб.	$51,3 \pm 7,8$	$52,2 \pm 10,4$
ГАГ, мкмоль/л	$52,6 \pm 3,4^*$	$96,7 \pm 10,2$

Примітка: * - $p < 0,05$ відмінності достовірні між невагітними жінками і вагітними контрольної групи.

При вивченні рівнів метаболітів сполучної тканини у вагітних основної групи виявлено зниження метаболічної активності, що знаходило відображення в зниженні рівнів вільного гідроксипроліну і глікозаміногліканів в сечі, що свідчить про недостатність релаксину впливу на активність ММП, необхідних для ремоделювання міжклітинної матриксу при підготовці шийки матки.

Взаємозв'язок вивчених регуляторів процесів підготовки організму до пологів підкреслювався результатами проведеного кореляційного аналізу. Виявлений тісний прямий кореляційний зв'язок між рівнем релаксину і матриксних металопротеїназ ($r=0,78$), а також тенденцію до позитивної кореляції між їх вмістом і вивченими маркерами деградації колагенових волокон і міжклітинної речовини сполучної тканини шийки матки.

Результати дослідження дозволяють виявити найбільш значущі фактори, що характеризують процеси підготовки організму до пологів, до яких можна віднести «гормон пологів» релаксин, а також імунні механізми регуляції «дозрівання» шийки матки перед пологами. Отримані дані дозволяють розцінювати релаксин як позитивний регулятор вироблення основних типів ММП, які впливають на колаген I типу. Така позитивна регуляція ММП-1 і ММП-9 через підвищений рівень релаксину може мати унікальне значення для розвитку процесів ремоделювання сполучної тканини шийки матки, про що свідчить зміна вмісту маркерів метаболічних процесів в шийці матки.

ВИСНОВКИ

Релаксин є важливим фактором у підготовці організму вагітної до пологів, за рахунок регуляції продукції протеолітичних ферментів, матриксних металопротеїназ, в кінці гестаційного процесу.

У жінок зі «зрілою» шийкою матки, процеси ремоделювання тканин шийки матки перед пологами проявляються максимальними значеннями сироваткового вмісту матриксних металопротеїназ, а також активізацією процесів метаболізму сполучної тканини шийки матки.

Досліджені фактори можуть бути розцінені як нові маркери настання своєчасних фізіологічних пологів, а також ефективності комплексних терапевтичних заходів по індукції пологів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцовский БМ, Каминский ВВ, Татарчук ТФ. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений. *Здоров'я України*. 2006;№ 8: 20–25.
2. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Жук СІ, Прядко НГ. Сучасні підходи до преіндукції та індукції пологів, засновані на доказах. *Здоровье женщины*. 2016;№3(109):24-27
3. Глаголева ЕА, Никонов АП. Сравнительная эффективность современных средств для подготовки шейки матки к родам. *Акушерство и гинекология*. 2000;№2:26-29
4. Martin WL, Hutchon SP. Mechanism and management of normal labour. *Current Obstetrics&Gynaecology*. 2004;Vol.14:301-308
5. Mendelson CR. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol*. 2009;Vol. 23,№7:947-54.
6. Gomez-Lopez N, Laresgoiti-Servitje E, Olson DM, Estrada-Gutierrez G., Vadillo-Ortega F. The role of chemokine in term and premature rupture of fetal membranes: a review *Biol Reprod*. 2010;82(5):809-14.
7. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev*. 2004;25(2):205-34, doi:10.1210/er.2003-0013.
8. Sandager KP, Uldbjerg N, Henriksen TB, Goldsmith L, Thorsen P. Cervical length and relaxin in the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; Vol.3:100- 106.
9. Rocha FG, Slavin TP, Li D, et al. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:258.e1–8.
10. Weiss G, Goldsmith LT. Mechanisms of relaxin-mediated premature birth. *Ann NY Acad Sci* 2005;1041:345–50.
11. Horton JS, Yamamotoant SY, Bryant-Greenwood GD. Relaxin modulates proinflammatory cytokine secretion from human decidual macrophages. *Biol of Reprod*. 2011; Vol. 85: 788-797.
12. Пушкарь ДЮ, Гумин ЛМ. Тазовые расстройства у женщин Москва: Мед Пресс Информ; 2006. 254 с.
13. Malemud C.J, Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front. Biosci*. 2006;Vol. 11:1696-1701.
14. Labouesse M. Role of the extracellular matrix in epithelial morphogenesis: A view from *C. Elegans*. *Organogenesis*. 2012;Vol. 8, N 2:65-70.

REFERENCES

1. Ventskovsky BM, Kaminsky VV, Tatarchuk TF. Miscarriage: new understanding of hormonal imbalance. *Zdorovie Ukraini*. 2006(8):20-5. (In Russian)
2. Vdovichenko YP, Zhilka NY, Zhyk SI, Pryadko NG. Current approaches to preinduction and induction of labour, which are evidence-based. *Zdorovie zshenshini*. 2016(3):24-8., doi:http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_3_6. (In Ukrainian)
3. Glagolieva EA, Nikonov AP. Comparative analysis of the effectiveness of current treatments of cervix in the onset of labour. *Akusherstvo and ginekologia*. 2000(2):26-9. (In Russian)
4. Martin WL, Hutchon SP. Mechanism and management of normal labour. *Current Obstetrics and Gynaecology*. 2004;14(5):301-8, doi:10.1016/j.curobgyn.2004.06.001.
5. Mendelson CR. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol*. 2009;23(7):947-54, doi:10.1210/me.2009-0016.
6. Gomez-Lopez N, Laresgoiti-Servitje E, Olson DM, Estrada-Gutiérrez G, Vadillo-Ortega F. The Role of Chemokines in Term and Premature Rupture of the Fetal Membranes: A Review I. *Biology of Reproduction*. 2010;82(5):809-14, doi:10.1095/biolreprod.109.080432.
7. Sherwood OD. Relaxin's Physiological Roles and Other Diverse Actions. *Endocrine Reviews*. 2004;25(2):205-34, doi:10.1210/er.2003-0013.
8. Sandager P, Uldbjerg N, Henriksen TB, Goldsmith LT, Thorsen P, Weiss G, et al. Circulating relaxin and cervical length in midpregnancy are independently associated with spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009;201(2):169.e1-.e6, doi:10.1016/j.ajog.2009.03.030.

1. Венцовский БМ, Каминский ВВ, Татарчук ТФ. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных

9. Rocha FG, Slavin TP, Li D, Tiirikainen MI, Bryant-Greenwood GD. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):258.e1-8, doi:10.1016/j.ajog.2013.05.020.
10. Weiss G, Goldsmith LT. Mechanisms of relaxin-mediated premature birth. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1041:345-50, doi:10.1196/annals.1282.055.
11. Horton JS, Yamamoto SY, Bryant-Greenwood GD. Relaxin modulates proinflammatory cytokine secretion from human decidual macrophages. *Biol Reprod.* 2011;85(4):788-97, doi:10.1095/biolreprod.110.089201.
12. Pushkar DY, Gumin L.m Pelvis disorders in women. *MEDpress-inform* 2006:254. (In Russian)
13. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci.* 2006;11:1696-701, doi:10.2741/1915.
14. Labouesse M. Role of the extracellular matrix in epithelial morphogenesis: a view from *C. elegans*. *Organogenesis.* 2012;8(2):65-70, doi:10.4161/org.20261.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ПОДГОТОВКИ К РОДАМ

ЩЕРБИНА Н.А., ШЕЛЕСТ Н.В.

В современных условиях развития акушерской науки одним из ведущих факторов, обеспечивающих снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, является решение проблемы нарушений родовой деятельности путем совершенствования знаний о биологических механизмах родового процесса. Актуальность проблемы нарушений родовой деятельности обусловлена частоте распространения в популяции, достигает 30%. Исход родов для матери и плода зависит от биологической готовности организма женщины к родам. Несомненно, что изучение механизмов подготовки к физиологических родов на клеточно-молекулярном уровне может обеспечить важный прогресс в этом направлении.

Цель работы - определение новых механизмов регуляции подготовки организма беременной к родам путем изучения влияния гормональных и иммунологических факторов на созревание шейки матки.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели обследовано 80 первобеременных женщин в сроки гестации 38-40 недель, которые в зависимости от степени зрелости шейки матки при поступлении в стационар были разделены на основную и контрольную группы. Всем беременным проводили сбор анамнеза, полное клинико-лабораторное обследование, регламентированное Приказом МЗ Украины №417 от 15.07.2011, Определение готовности организма женщины к родам проводили с учетом оценки степени «зрелости» шейки матки использовалась шкала, предложенная Е. Bishop. Иммунологические исследования: определяли концентрацию сывороточного релаксина, содержание матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9) в сыворотке периферической крови. Исследована суточная экскреция с мочой информационных биохимических показателей, в частности оксипролин и гликозаминогликаны - маркеры катаболизма коллагена. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA-6».

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования позволяют выявить наиболее значимые факторы, характеризующие процессы подготовки организма к родам, к которым можно отнести «гормон родов» релаксин, а также иммунные механизмы регуляции «созревания» шейки матки перед родами. Полученные данные позволяют расценивать релаксин как положительный регулятор выработки основных типов ММП, которые влияют на коллаген I типа. Такая положительная регуляция ММП-1 и ММП-9 из-за повышенных уровней релаксина может иметь уникальное значение для развития процессов ремоделирования соединительной ткани шейки матки, о чем свидетельствует изменение содержания маркеров метаболических процессов в шейке матки.

Выводы: Релаксин является важным фактором в подготовке организма беременной к родам, за счет регуляции продукции протеолитических ферментов, матриксных металлопротеиназ, в конце гестационного процесса. Исследованы факторы могут быть расценены как новые маркеры наступления своевременных физиологических родов, а также эффективности комплексных терапевтических мероприятий по индукции родов.

Ключевые слова: подготовка к родам, «зрелость» шейки матки, релаксин, матриксные металлопротеиназы, оксипролин, гликозаминогликаны.

SUMMARY

MODERN CONCEPTS IN REGULATORY MECHANISMS OF INDUCTION OF LABOR.

SHCHERBINA N.O., SHELEST N.V.

In modern conditions of the development of obstetric science, one of the leading factors ensuring the reduction of maternal and perinatal morbidity and mortality is the solution of the problem of labor disorders by improving knowledge of the biological mechanisms of the birth process. The urgency of the problem of violations of labor is due to the frequency of distribution in the population, reaching 30%. The outcome of childbirth for the mother and fetus depends on the biological readiness of the woman's body for childbirth. There is no doubt that the study of the mechanisms of preparation for physiological childbirth at the cellular-molecular level can provide important progress in this direction.

The aim of research is to determine new mechanisms for regulating the preparation of a pregnant woman's body for childbirth by studying the influence of hormonal and immunological factors on the maturation of the cervix.

Materials and research methods. To achieve the goal, 80 primary pregnant women were examined at 38-40 weeks of gestation, which, depending on the degree of ripe of the cervix upon admission to the hospital, were divided into the main and control groups. All pregnant women underwent anamnesis collection, a complete clinical and laboratory examination, regulated by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 417 of 15.07.2011. The woman's body readiness for childbirth was determined taking into account the assessment of the degree of "ripe" of the cervix using the scale proposed by E.H. Bishop. Immunological studies: the concentration of serum relaxin,

the content of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-9) in the peripheral blood serum were determined. The daily urinary excretion of information biochemical parameters, in particular, hydroxyproline and glycosaminoglycans, markers of collagen catabolism, was studied. The results were statistically processed on a personal computer using the STATISTICA-6 program.

Research results and their discussion. The results of the study make it possible to identify the most significant factors characterizing the processes of preparing the body for childbirth, which include the “labor hormone” relaxin, as well as the immune mechanisms of regulation of the “ripe” of the cervix before childbirth. The data obtained allow us to regard relaxin as a positive regulator of the production of the main types of MMPs that affect type I collagen. Such a positive regulation of MMP-1 and MMP-9 due to

increased levels of relaxin may be of unique importance for the development of remodeling processes of the connective tissue of the cervix, as evidenced by the change in the content of markers of metabolic processes in the cervix.

Conclusions: Relaxin is an important factor in preparing the body of a pregnant woman for childbirth, due to the regulation of the production of proteolytic enzymes, matrix metalloproteinases, at the end of the gestational process. The investigated factors can be regarded as new markers of the onset of timely physiological labor, as well as the effectiveness of complex therapeutic measures for the induction of labor.

Key words: preparation for labor, “ripe” of the cervix, relaxin, matrix metalloproteinases, hydroxyproline, glycosaminoglycans.